

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 609**

51 Int. Cl.:

C07D 277/48 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61Q 19/02 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2012 PCT/EP2012/068362**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13041526**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2012 E 12762266 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2758381**

54 Título: **Alquilamidotiazoles, preparaciones cosméticas o dermatológicas que los contienen y su uso para la lucha contra y la profilaxis de la pigmentación indeseada de la piel**

30 Prioridad:

23.09.2011 DE 102011083259

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

25.07.2017

73 Titular/es:

**BEIERSDORF AG (100.0%)
Unnastraße 48
20253 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:

**KOLBE, LUDGER;
SCHERNER, CATHRIN;
AHLHEIT, SABRINA;
WÖHRMANN, MICHAEL;
MANN, TOBIAS;
GERWAT, WOLFRAM y
SCHLÄGER, TORSTEN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 626 609 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

Alquilamidotiazoles, preparaciones cosméticas o dermatológicas que los contienen y su uso para la lucha contra y la profilaxis de la pigmentación indeseada de la piel

5 La presente invención se refiere a nuevos alquilamidotiazoles, a preparaciones cosméticas o dermatológicas con un contenido de uno o varios de tales alquilamidotiazoles y al uso de tales alquilamidotiazoles o preparaciones que contienen tales alquilamidotiazoles para la lucha contra y la profilaxis de la pigmentación indeseada de la piel.

10 Los melanocitos son responsables de la pigmentación de la piel, que pueden encontrarse en la capa más baja de la epidermis, el estrato basal, junto con las células basales como células formadoras del pigmento (que se producen dependiendo del tipo de piel o bien de manera aislada o sin embargo de manera más o menos acumulada).

15 Los melanocitos contienen como orgánulos celulares característicos melanosomas, en los que se forma la melanina. Entre otras cosas con la excitación mediante radiación UV se forma melanina de manera reforzada. Esta se transporta a través de las capas vivas de la epidermis (queratinocitos) después de todo a la capa córnea (corneocitos) y produce un color de la piel de pardusco a negro-marrón más o menos marcado.

20 La melanina se forma como etapa final de un proceso oxidativo, en el que tirosina con acción conjunta de la enzima tirosinasa a través de varios productos intermedios se transforma en las eumelaninas de marrones a negro-marrones (DHICA-melanina y DHI-melanina) o con la participación de compuestos que contienen azufre se transforma en la feomelanina rojiza. DHICA-melanina y DHI-melanina se producen a través de los productos intermedios comunes dopaquinona y dopacroma. Esta última se convierte, parcialmente con participación de otras enzimas, o bien en ácido indol-5,6-quinon-carboxílico o en indol-5,6-quinona, de lo que se producen las dos eumelaninas mencionadas.

25 La producción de feomelanina transcurre entre otros a través de los productos intermedios dopaquinona y cisteinildopa. Se controla la expresión de las enzimas que sintetizan melanina mediante un factor de transcripción específico (factor de transcripción asociado a microftalmia, *microphthalmia-associated transcription factor*, MITF). Además de los procesos enzimáticos descritos de la síntesis de melanina son importantes en los melanosomas aún otras proteínas para la melanogénesis. Un papel importante parece corresponder en este caso a la denominada p-proteína, siendo confusa aún la función exacta.

30 Además del proceso descrito anteriormente de la síntesis de melanina en los melanocitos, es decisivamente importante en la pigmentación de la piel también la transferencia de los melanosomas, su permanencia en la epidermis así como su degradación y la degradación de la melanina. Pudo mostrarse que para el transporte de los melanosomas desde los melanocitos hacia los queratinocitos es importante el receptor PAR-2 (M. Seiberg *et al.*, 2000, J. Cell. Sci., 113:3093-101).

40 Además, el tamaño y la forma de los melanosomas tienen influencia sobre sus propiedades de dispersión de luz y por consiguiente el aspecto de color de la piel. Así, en negros africanos se encuentran melanosomas intensamente grandes esferoidales, que se encuentran individualmente, mientras que en el caso caucásicos se encuentran melanosomas más bien más pequeños, que se encuentran en grupos.

45 Los problemas con la hiperpigmentación de la piel tienen diversos orígenes o son efectos secundarios de muchos procesos biológicos, por ejemplo radiación UV (por ejemplo pecas, efélides), disposición genética, falta de pigmentación de la piel durante la curación de heridas o cicatrización (hiperpigmentación postinflamatoria) o del envejecimiento de la piel (por ejemplo *Lentiginos seniles*).

50 Tras reacciones inflamatorias reacciona el sistema de pigmentación de la piel con reacciones parcialmente opuestas. Pueden producirse tanto hiperpigmentaciones como también hipopigmentaciones postinflamatorias. Las hipomelanosos postinflamatorias se producen, entre otras cosas, con frecuencia en asociación con la atopía, lupus eritematoso y psoriasis. Las distintas formas de reacción del sistema de pigmentación de la piel humana como consecuencia de los acontecimientos inflamatorios se entienden solo de manera muy incompleta.

55 Los problemas con la hiperpigmentación postinflamatoria se producen con frecuencia en tipos de piel más oscura. En particular en personas de color macho se conoce el problema de la *Pseudofollikulitis barbae*, que va acompañado con una falta de pigmentación cosméticamente indeseada o arrastra esta. También formas de melasma, que se producen en particular en mujeres de pertenencia asiática en el rostro y en la zona del escote, así como distintas formas de la pigmentación irregular de la piel pertenecen a las hiperpigmentaciones postinflamatorias. Además, se consideran también las ojeras oscuras una forma de hiperpigmentaciones postinflamatorias, transcurriendo la inflamación subyacente en la mayoría de los casos de manera subclínica.

60 En muchos casos se intensifica aún la falta de pigmentación postinflamatoria de este tipo mediante la acción de la luz solar (luz UV), sin que se produzca una inflamación inducida por UV (quemadura solar).

65

Se conocen principios activos y preparaciones que contrarrestan la pigmentación de la piel. En el uso práctico son esencialmente preparados a base de hidroquinona, que sin embargo por una parte muestran su acción solo tras aplicación de varias semanas, siendo dudosa su aplicación demasiado larga por otra parte por motivos toxicológicos. Por Albert Kligman *et al.* se desarrolló una denominada "trifórmula", que representa una combinación del 0,1 % de tretinoína, el 5,0 % de hidroquinona, el 0,1 % de dexametasona (A. Kligman, 1975, Arch. Dermatol., 111:40-48). Sin embargo, es también esta formulación muy discutida debido a posibles modificaciones irreversibles en el sistema de pigmentación de la piel.

Además, se usan procedimientos que pelan la piel ("peelings" químicos y mecánicos), que arrastran sin embargo con frecuencia reacciones inflamatorias y debido a las hiperpigmentaciones postinflamatorias que se producen tras esto pueden conducir incluso a pigmentación más intensa en lugar de reducida. Todos estos procedimientos habituales, que se usan también para el tratamiento de hiperpigmentaciones postinflamatorias, se caracterizan por efectos secundarios drásticos.

Además, se conocen otras sustancias diversas para las que se describe una actividad de aclaramiento de la piel. Entre otros pueden mencionarse en este caso ácido hexadecen-1,16-dicarboxílico, ácido de Kojic y derivados, arbutina, ácido ascórbico y derivados, flavonoides, ácido elálgico y derivados, ácido tranexámico y distintos derivados de resorcinol, tal como por ejemplo 4-n-butilresorcina, 4-n-hexilresorcina y 4-(1-feniletil)benceno-1,3-diol.

J.M. Ready describe en una publicación (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter 17 (2007) 6871-6875) la acción de derivados de tiazol sustituidos entre otros para la inhibición de la tirosinasa de champiñón.

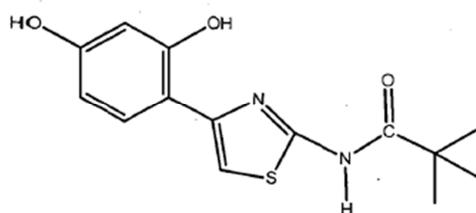
En la solicitud de patente de la empresa Shiseido (documento WO 2009099195) se describen tiazolaminas sustituidas o hidrotiazolaminas para el aclaramiento de la piel.

Las sustancias descritas en el estado de la técnica mencionado anteriormente se identifican por una actividad moderada y/o una mala estabilidad galénica.

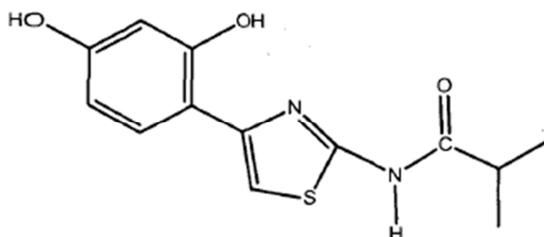
Las ojeras pueden producirse igualmente como consecuencia de una alteración de la pigmentación, apareciendo éstas además también como reacción al estrés general, tal como por ejemplo dormir poco o sencillamente mediante la fatiga excesiva de los ojos. En personas más jóvenes desaparecen los síntomas de nuevo tras reposo nocturno suficiente, sin embargo durante espacios de tiempo más largos puede volverse crónico el estado y volverse muy perturbador para las personas afectadas. También contra tales fenómenos de la piel faltan principios activos suficientemente prometedores y posibilidades de tratamiento.

Por tanto, era objetivo de la siguiente invención proporcionar un remedio para el estado de la técnica desventajoso.

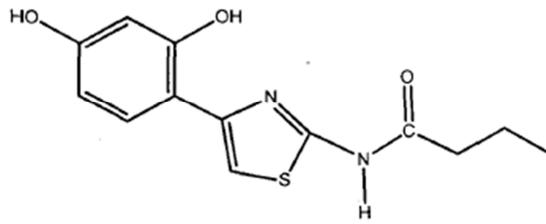
La solución para los objetivos en los que se basa la invención consiste en alquilamidotiazoles, caracterizados por que presentan una de las siguientes estructuras



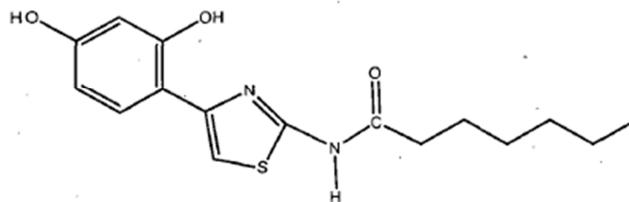
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)pivalamida



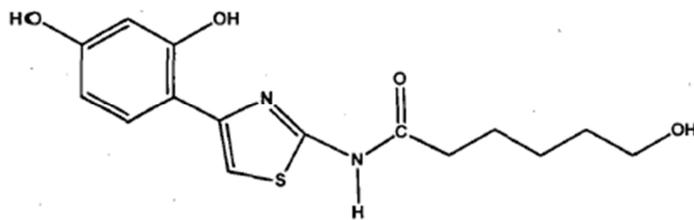
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)isobutiramida



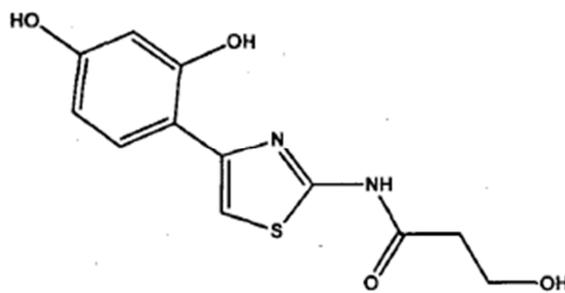
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)butiramida



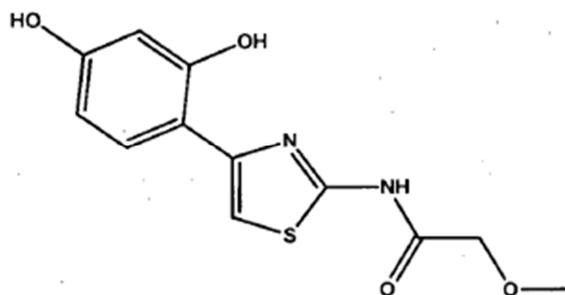
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)heptanamida



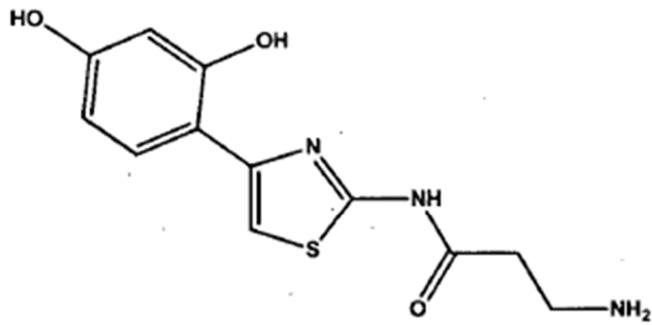
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)-6-hidroxihexanamida



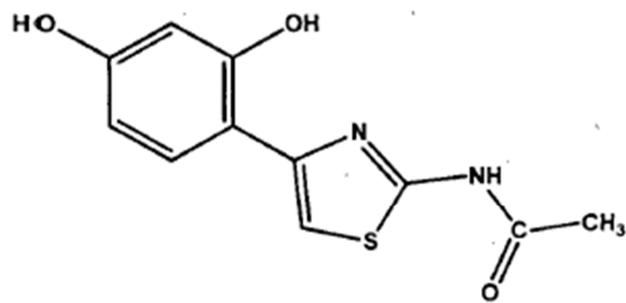
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)-3-hidroxiopropanamida



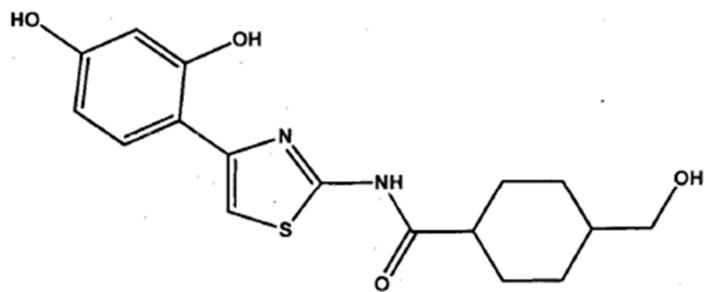
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)-2-metoxiacetamida



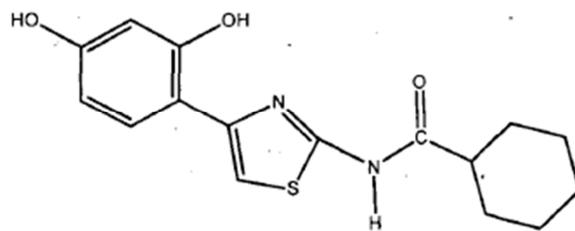
3-amino-*N*-(4-(2,4-dihidroxfenil)tiazol-2-il)propanamida



N-(4-(2,4-dihidroxfenil)tiazol-2-il)acetamida

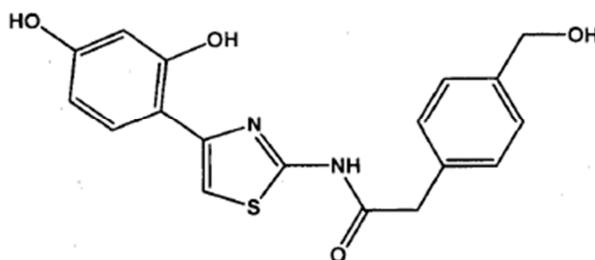


N-(4-(2,4-dihidroxfenil)tiazol-2-il)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamida



N-(4-(2,4-dihidroxfenil)tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida

Y



N-(4-(2,4-dihydroxifenil)tiazol-2-il)-2-(4-(hidroximetil)fenil)acetamida

5 Los tiazoles mencionados pueden encontrarse tanto como base libre como también como sal: por ejemplo como fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, carbonato, ascorbato, acetato o fosfato. En especial como sales de halógeno, tal como por ejemplo cloruro y bromuro.

Además, una realización ventajosa de la presente invención consiste en preparaciones cosméticas o dermatológicas con un contenido eficaz de uno o varios alquilamidotiazoles mencionados anteriormente.

10 De acuerdo con la invención es además el uso de los alquilamidotiazoles mencionados anteriormente para el tratamiento y/o la profilaxis de la pigmentación indeseada de la piel.

15 A este respecto pueden realizarse el tratamiento y/o la profilaxis de la pigmentación indeseada de la piel tanto en el contexto cosmético como en el farmacéutico.

A este respecto se entiende el tratamiento farmacéutico (o dermatológico) preferentemente en caso de estados patológicos de la piel, frente a lo cual el tratamiento cosmético y/o la profilaxis de la pigmentación indeseada de la piel se refiere preferentemente a la piel sana.

20 Sorprendentemente pudo mostrarse que los alquilamidotiazoles de acuerdo con la invención en comparación con los correspondientes alquilaminotiazoles presentan una estabilidad galénica más alta y/o un aumento de la actividad.

Véase la tabla 1 y la tabla 2.

25 Descripción del procedimiento de los estudios de estabilidad:

Las aminas y amidas se disolvieron para la incorporación en las formulaciones en butilenglicol (eventualmente con calentamiento) y antes de la 1ª homogeneización se añadieron a aprox. 65 °C a la emulsión. Todos los principios activos se incorporaron en las mezclas de reacción de ensayo en una concentración del 0,1 %.

La emulsión se introdujo para los ensayos de almacenamiento en viales de vidrio de 20 ml y se almacenó en distintas condiciones estándares (temperatura ambiente, luz y 40 °C).

35 Para los estudios de estabilidad se sometieron a estudio de manera analítica las muestras almacenadas tras 14 días.

Analítica/recuperación:

40 Las muestras que van a medirse se extrajeron en una mezcla de metanol/agua [70:30] y se determinaron por medio de HPLC-DAD. La determinación se realizó por medio de calibración estándar externa [parte de referencia]. La evaluación se realizó a 296 nm.

45 Aparato:

HPLC: Agilent 1100

Columna: Phenomenex Synergi MAX-RP, 50 x 2 mm d.i. [2,5 µm]

Disolvente: gradiente de acetonitrilo/agua con el 0,1 % de ácido fosfórico

Velocidad de flujo:	0,3 ml/min			
Gradiente:	Tiempo [min]	H2O [%]	0,1% H3PO4	MeCN [%]
	0,0	90,0		10,0
	10,0	10,0		90,0
	12,0	10,0		90,0
	13,0	90,0		10,0
	20,0	90,0		10,0

Volumen de inyección: 3 µl

Como referencia sirvieron las materias primas usadas en cada caso.

Tabla 1:		
Muestra de prueba	Recuperación [%]	
fórmula 1 - con N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-isobutiramida	100	amida
fórmula 2 - con 4-(2-isopropilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol	70	amina
fórmula 3 - con 4-(2-(terc-butilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol	93	amina
fórmula 4 - con N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-pivalamida	100	amida
fórmula 5 - con N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-butiramida	100	amida
fórmula 6 - con 4-(2-propilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol	84	amina
fórmula 7 - con N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxamida	99	amida
fórmula 8 - con 4-(2-(ciclohexilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol	90	amina
fórmula 9 - con N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-heptanamida	100	amida
fórmula 10 - con 4-(2-(hexilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol	86	amina

5 Descripción del procedimiento de los estudios de actividad:

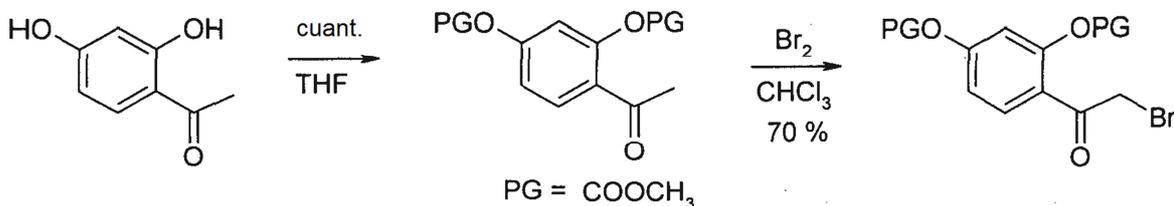
La actividad de los tiazoles se probó con un ensayo de enzimas, en el que se midió la conversión de L-DOPA en L-dopaquinona mediante una tirosinasa humana. En este procedimiento conocido por la bibliografía (Winder, A.J. and Harris, H., New assays for the tyrosine hydroxylase and dopa oxidase activities of tyrosinase. Eur. J. Biochem. (1991), 198, 317-26) se hace reaccionar el producto de reacción L-dopaquinona con MBTH (3-metil-2-benzotiazolin-hidrazona) para dar una sustancia de color rosa, se midió su aumento durante el tiempo mediante absorción a 490 nm. En la tabla uno están representados a modo de ejemplo datos de actividad para algunas de las sustancias reivindicadas. A partir de esto puede concluirse que las sustancias de acuerdo con la invención son sustancias que inhiben la pigmentación extraordinariamente eficaces.

15

Tabla 2: Inhibición de la actividad tirosinasa mediante tiazoles		
<i>Sustancia</i>	<i>Inhibición (% de control)</i>	<i>Concentración</i>
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-isobutiramida	94	10 µg/ml
4-(2-isopropilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol	91	10 µg/ml
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-heptanamida	66	10 µg/ml
4-(2-(hexilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol	41	10 µg/ml
4-(2-(terc-butilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol	62	10 µg/ml
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-pivalamida	96	10 µg/ml
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-butiramida	95	10 µg/ml
4-(2-propilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol	88	10 µg/ml
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxamida	92	10 µg/ml
4-(2-(ciclohexilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol	70	10 µg/ml
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamida	94	10 µg/ml
4-(2-((4-(hidroximetil)-fenil)amino)-tiazol-4-il)benceno-1,3-diol	93	10 µg/ml
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-2-(4-(hidroximetil)fenil)acetamida	88	10 µg/ml

Instrucciones de síntesis de alquilamidotiazoles seleccionados a modo de ejemplo:

2-Bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona:



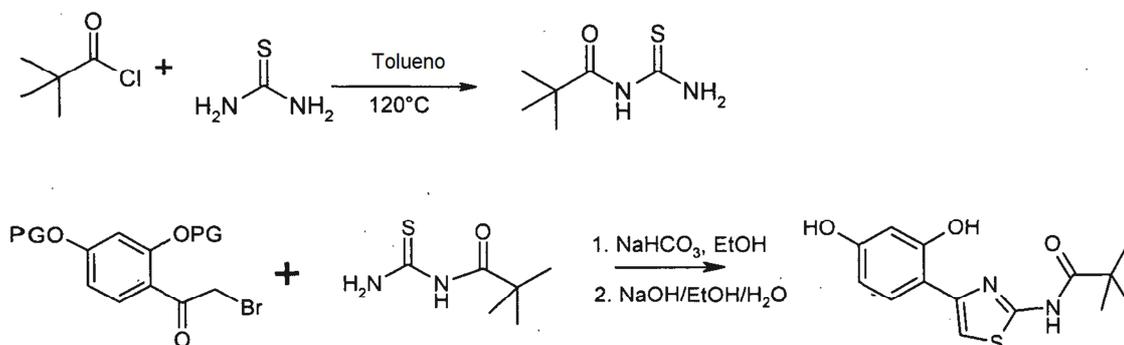
5

Mitchell, David; Doecke, Christopher W.; Hay, Lynne A.; Koenig, Thomas M.; Wirth, David D. Tetrahedron Letters, 1995

Una solución de 60 g (369 mmol) de 2,4-dihidroxiacetofenona y 186 ml de trietilamina en 900 ml de tetrahidrofurano se enfrió hasta 0 °C y se añadieron gota a gota lentamente 93 ml de cloroformiato de metilo en 400 ml de tetrahidrofurano. Se forma un precipitado blanco. Tras agitación durante 3 horas a temperatura ambiente se finaliza la reacción (control DC). El precipitado se separó por filtración con succión y se lavó con tetrahidrofurano en abundancia. El filtrado se evaporó en un rotavapor hasta sequedad, se suspendió en acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N y solución de NaCl (sat.) y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró del sulfato de magnesio y se concentró el acetato de etilo en un rotavapor. Se obtuvieron 105 g de 2,4-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona. RMN-¹H (DMSO-D₆): 8,05 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,86 (d, 6H). El producto se usó sin purificación adicional. A la solución de 105 g de 2,4-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona en cloroformo (1000 ml) se añadieron gota a gota 63 g (392 mmol) de bromo en 450 ml de cloroformo en el plazo de 3 h. Después se agitó la reacción aún durante 15 min a temperatura ambiente. Se evaporó en un rotavapor el disolvente. El residuo se mezcló mediante agitación en acetato de etilo/n-hexano, el precipitado producido se separó por filtración con succión. La recrystalización en acetato de etilo/n-hexano proporcionó 100 g de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona. RMN-¹H (DMSO-D₆): 8,11(d, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H) ppm; p.f. 73-74 °C.

20

N-(4-(2,4-dihydroxifenil)tiazol-2-il)-pivalamida:



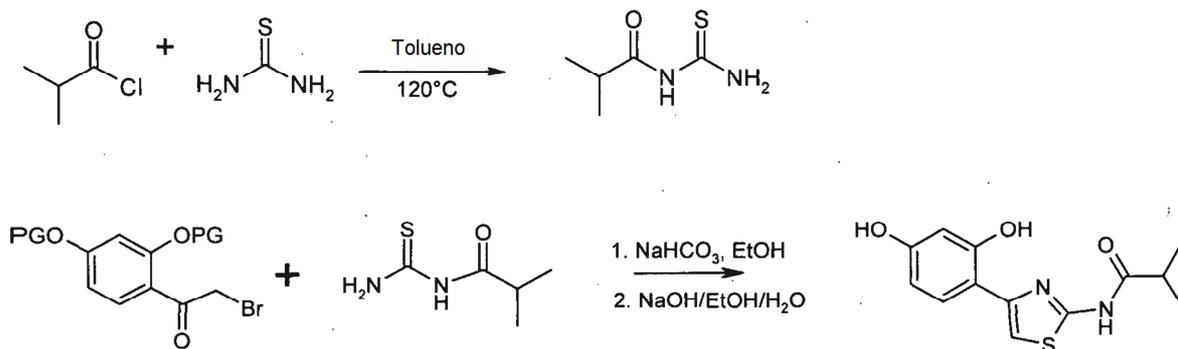
25

Se dispusieron 126 g (1,66 mmol) de tiourea en tolueno (1000 ml) y se añadieron gota a gota 100 g (829 mmol) de cloruro de pivaloilo. La solución de reacción se llevó a ebullición durante 3 horas bajo reflujo, produciéndose 2 fases. La fase superior se separó por decantación y se enfrió. Las agujas incoloras precipitadas se separaron por filtración con succión y se lavaron con ciclohexano y se secaron a vacío. Rendimiento: 64 g. RMN-¹H (DMSO-D₆): 10,27 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 1,19 (s, 9H) ppm.

30

Se llevaron a ebullición 107,7 g (310 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona con 49,7 g (13,6 mmol) de N-pivaloiltiourea y 39,2 g (466 mmol) de NaHCO₃ en 1,2 l de etanol bajo reflujo durante 0,5 h. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 50,6 g (1,27 mol) de NaOH en 250 ml de agua. Tras agitar durante 30 min a temperatura ambiente se suspendió la solución de reacción con 300 ml de agua y se neutralizó con HCl 2 N. El precipitado producido se separó por filtración y se recrystalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 80 g de tiazol. RMN-¹H (DMSO-D₆): 11,77 (sa, 1 H), 11,02 (sa, 1 H), 9,47 (sa, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,39 (s, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 6,28 (d, 1 H), 1,27 (s, 9H) ppm; p.f. 257-259 °C.

35

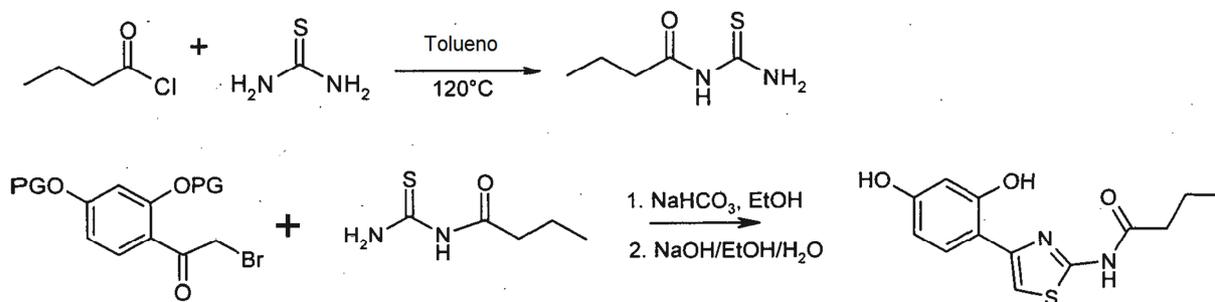
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-isobutiramida:

5 Se dispusieron 114 g (1,5 mol) de tiourea en tolueno (800 ml) y se añadieron gota a gota 80 g (0,75 mol) de cloruro de isobutirilo. La solución de reacción se llevó a ebullición durante 3 horas bajo reflujo, produciéndose 2 fases. La fase superior se separó por decantación y se enfrió. Los cristales blancos precipitados se separaron por filtración con succión y se lavaron con tolueno y se secaron a vacío. Rendimiento: 62 g. RMN-¹H (DMSO-D₆): 11,03 (sa, 1 H), 9,66 (sa, 1 H), 9,35 (sa, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 1,03 (2, 6H) ppm;

10 Se llevaron a ebullición 89 g (260 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona con 37,5 g (260 mmol) de N-isobutiriltiourea y 32 g (380 mmol) de NaHCO₃ en 1000 ml de etanol bajo reflujo durante 0,5 h. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 41 g (0,93 mol) de NaOH en 250 ml de agua. Tras agitar durante 30 min a temperatura ambiente se suspendió la solución de reacción con 300 ml de agua y se ajustó con HCl 2 N hasta pH=3. El precipitado producido se separó por filtración y se recristalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 56 g de tiazol. RMN-¹H (DMSO-D₆): 12,16 (sa, 1 H), 10,88 (sa, 1H), 9,47 (sa, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 6,32 (m, 2H), 2,75 (m, 1 H), 1,14 (d, 6H) ppm. p.f.: 243-245 °C.

N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-butiramida:

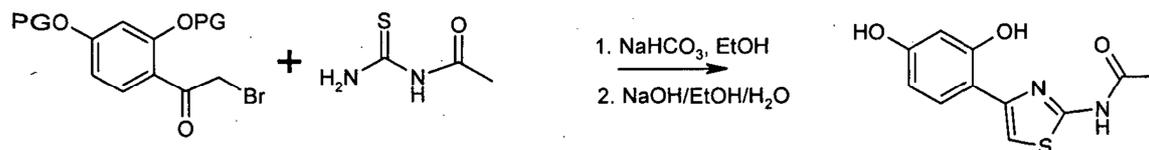
20



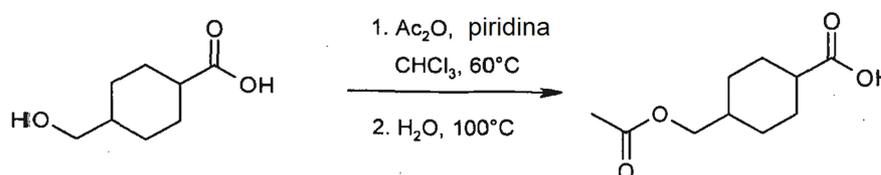
25 Se dispusieron 143 g (1,88 mol) de tiourea en tolueno (1000 ml) y se añadieron gota a gota 100 g (0,93 mol) de cloruro de n-butirilo. La solución de reacción se llevó a ebullición durante 3 horas bajo reflujo, produciéndose 2 fases. La fase superior se separó por decantación y se enfrió. Los cristales ligeramente amarillentos precipitados se separaron por filtración con succión y se lavaron con tolueno y se secaron a vacío. Rendimiento: 88 g. RMN-¹H (DMSO-D₆): 11,03 (sa, 1H), 9,65 (sa, 1 H), 9,33 (sa, 1H), 2,33 (t, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,86 (t, 3H) ppm; p.f.: 115-188 °C

30 Se llevaron a ebullición 92 g (265 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona con 38,75 g (265 mmol) de N-butiriltiourea y 34 g (397 mmol) de NaHCO₃ en 900 ml de etanol bajo reflujo durante 0,5 h. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 37 g (0,93 mol) de NaOH en 300 ml de agua. Tras agitar durante 30 min a temperatura ambiente se suspendió la solución de reacción con 300 ml de agua y se neutralizó con HCl 2 N. El precipitado producido se separó por filtración y se recristalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 67 g de tiazol. RMN-¹H (DMSO-D₆): 12,18 (sa, 1H), 10,89 (sa, 1H), 9,48 (sa, 1H), 7,65 (1 arom. H), 7,40 (s, 1 H), 6,31 (2 arom. H), 2,43 (t, 2H), 1,64 (m, 2H), 0,91 (t, 3H) ppm. p.f.: 227-229 °C.

35

N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-acetamida:

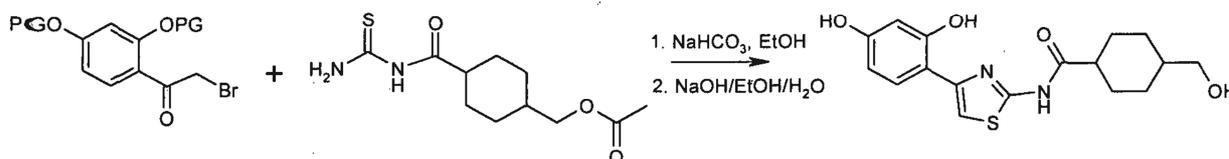
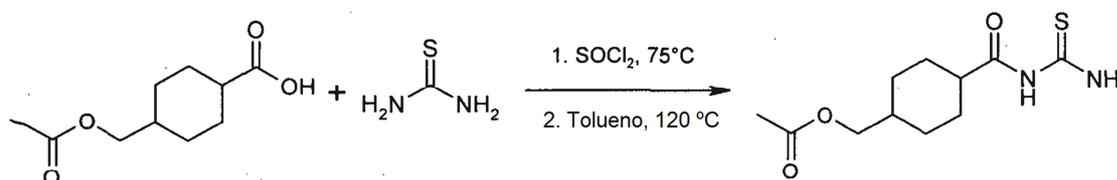
- 5 Se llevaron a ebullición 4,71 g (13,6 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona con 1,61 g (13,6 mmol) de N-acetiltiourea y 1,72 g (20,4 mmol) de NaHCO₃ en 45 ml de etanol durante 0,5 h bajo reflujo. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 2,0 g (50 mmol) de NaOH en 20 ml de agua. Tras agitar durante 20 min a 0 °C se suspendió la solución de reacción con 30 ml de agua y se neutralizó con HCl semiconcentrado. El precipitado producido se separó por filtración y se recristalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 2,73 g de producto. RMN-¹H (DMSO-D₆): 12,20 (a, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,28 (m, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm; p.f. 264-264 °C.

N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamida:

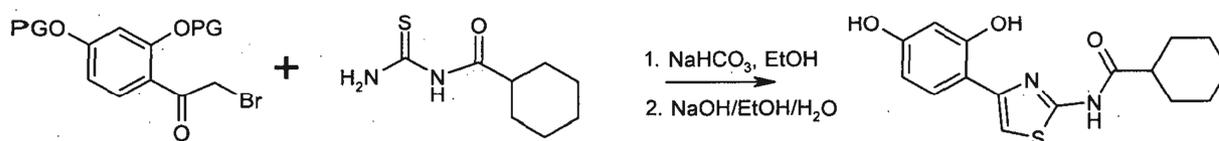
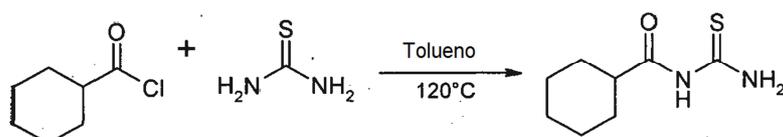
- 15 Realización de manera análoga a la bibliografía.

BANYU Pharmaceutical Co., Ltd., EP2072519 A1, 2009

- 20 Rendimiento: 96 %, RMN-¹H (DMSO-D₆): 12,03 (sa, 1H), 3,85, 3,82 (2 x d, 2H), 2,50, 2,47 (2 x m, 1 H), 2,00 (s, 3H), 0,95-1,90 (m, 9H) ppm;

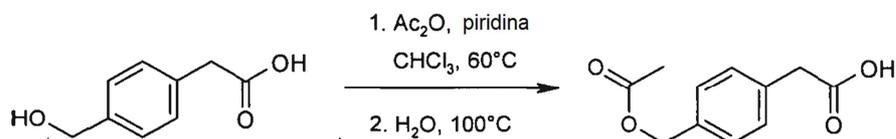


- 25 Se calentaron 95 g (0,47 mol) de ácido 4-acetoximetilciclohexanocarboxílico en 350 ml de cloruro de tionilo durante 2 h bajo reflujo. Tras separar el cloruro de tionilo en exceso a vacío se suspendió el residuo en 1 l de tolueno y se añadieron 71 g (0,94 mol) de tiourea. La solución de reacción se llevó a ebullición durante 3 horas bajo reflujo y a continuación se filtró en caliente. Tras enfriar la lejía madre se separaron por filtración con succión los cristales blancos producidos, se lavaron con tolueno y se secaron a vacío. Rendimiento: 59 g. RMN-¹H (DMSO-D₆): 11,03, 10,97 (2 x s, 1 H), 9,64 (sa, 1 H), 9,35 (sa, 1 H), 3,93, 3,82 (2 x d, 2H), 2,61, 2,42 (2 x m, 1 H), 2,00 (s, 3H), 1,60 (m, 8H), 1,35, 0,94 (2 x m, 1 H) ppm; se llevaron a ebullición 79 g (228 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona con 59 g (228 mmol) de N-(4-acetoximetilciclohexilcarbonil)tiourea y 29 g (340 mmol) de NaHCO₃ en 1000 ml de etanol bajo reflujo durante 0,5 h. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 73 g (1,8 mol) de NaOH en 300 ml de agua. Tras agitar durante 30 min a temperatura ambiente se suspendió la solución de reacción con 300 ml de agua y se ajustó con HCl 2 N hasta pH=3. El precipitado producido se separó por filtración y se recristalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 47 g de tiazol. RMN-¹H (DMSO-D₆): 12,15, 12,10 (2 x s, 1H), 10,96 (2 x s, 1 H), 9,47 (a, 2H), 7,64 (d, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 6,29 (m, 2H), 4,40 (a, 1H), 3,32, 3,23 (2 x d, 2H), 2,65, 2,44 (2 x m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,78 (m, 2H), 1,50 (m, 5H), 0,94 (m, 1 H) ppm. p.f.: 152-160 °C.

N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxamida:

5 Se dispusieron 52 g (0,68 mol) de tiourea en tolueno (500 ml) y se añadieron gota a gota 50 g (0,34 mol) de cloruro de ciclohexanoilo. La solución de reacción se llevó a ebullición durante 3 horas bajo reflujo, produciéndose 2 fases. La fase superior se separó por decantación y se enfrió. Los cristales precipitados se separaron por filtración con succión, se lavaron con tolueno y se recristalizaron en metanol. Rendimiento: 35 g. RMN-¹H (DMSO-D₆): 10,98 (sa, 1 H), 9,65 (sa, 1 H), 9,32 (sa, 1 H), 2,49 (t, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,61 (m, 1 H), 1,18 (m, 5H) ppm.

10 Se llevaron a ebullición 92 g (265 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloacetofenona con 49,4 g (265 mmol) de N-ciclohexanoiltiourea y 34 g (397 mmol) de NaHCO₃ en 900 ml de etanol bajo reflujo durante 0,5 h. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 37 g (930 mmol) de NaOH en 300 ml de agua. Tras agitar durante 30 min a temperatura ambiente se suspendió la solución de reacción con 300 ml de agua y se neutralizó con HCl 2 N. El etanol se separó en gran parte en un rotavapor. El precipitado producido se separó por filtración y se recristalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 70 g de tiazol. RMN-¹H (DMSO-D₆): 12,14 (sa, 1H), 11,00 (sa, 1H), 9,48 (sa, 1H), 7,64 (1 arom. H), 7,39 (s, 1 H), 6,30 (2 arom. H), 2,49 (m, 1 H), 1,84 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,65 (m, 1 H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 3H) ppm. p.f.: 262-266 °C.

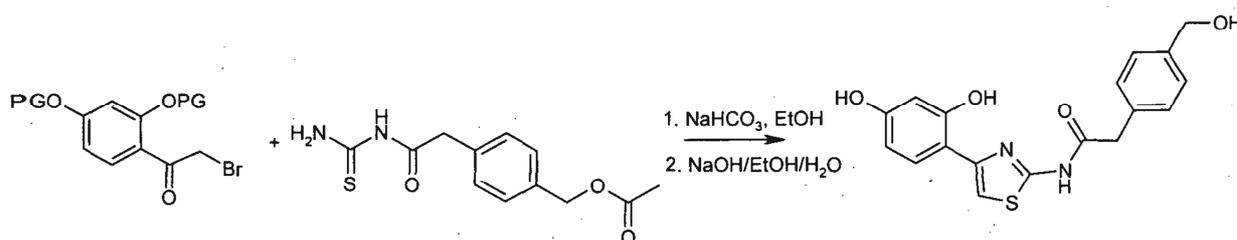
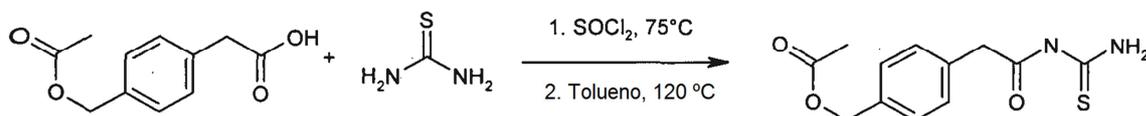
20 N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-2-(4-(hidroximetil)fenil)acetamida:

Realización de manera análoga a la bibliografía.

25

BANYU Pharmaceutical Co., Ltd., EP2072519 A1, 2009

Rendimiento: 76 %, RMN-¹H (DMSO-D₆): 12,31 (sa, 1H), 7,26 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,05 (s, 3H) ppm;



30

Se calentaron 3,7 g (18 mmol) de ácido 4-acetoximetilfenilacético en 40 ml de cloruro de tionilo durante 2 h bajo reflujo. Tras separar el cloruro de tionilo en exceso a vacío se suspendió el residuo en 70 ml de tolueno y se añadieron 2,7 g (36 mmol) de tiourea. La solución de reacción se llevó a ebullición durante 3 horas bajo reflujo y a continuación se separó el disolvente a vacío. La purificación se realizó por medio de cromatografía en columna con ciclohexano/acetato de etilo 1/1 en gel de sílice. Rendimiento: 2,7 g. RMN-¹H (DMSO-D₆): 11,29 (sa, 1H), 9,55 (sa, 1H), 9,40 (sa, 1H), 7,30 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,05 (s, 3H) ppm;

Se llevaron a ebullición 3,5 g (10 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloacetofenona con 2,7 g (10 mmol) de N-[2-(4-acetoximetilfenil)acetil]tiourea y 1,3 g (15 mmol) de NaHCO₃ en 50 ml de etanol bajo reflujo durante 0,5 h. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 4,0 g (0,1 mol) de NaOH en 20 ml de agua. Tras agitar durante 2 h a 60 °C se suspendió la solución de reacción en 100 ml de agua y se ajustó con HCl 2 N hasta pH=3. El precipitado producido se separó por filtración y se recristalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 1,3 g de tiazol. RMN-¹H (DMSO-D₆): 12,44 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,66 (d, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,29 (m, 4H), 6,32 (m, 2H), 5,13 (t, 1 H), 4,47 (d, 2H), 3,77 (s, 2H) ppm. p.f.: 254-256 °C.

Las preparaciones cosméticas o dermatológicas con un contenido de alquilamidotiazoles o su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de la pigmentación indeseada de la piel, son realizaciones igualmente ventajosas de la presente invención.

Es ventajoso en particular, cuando tales preparaciones contienen del 0,000001 % al 10 % en peso, en particular del 0,0001 % al 3 % en peso, muy especialmente del 0,001 % al 1 % en peso de uno o varios de los alquilamidotiazoles usados de acuerdo con la invención, con respecto al peso total de la preparación.

Las preparaciones cosméticas y dermatológicas de acuerdo con la invención pueden encontrarse en distintas formas. Así, éstas pueden representar por ejemplo una solución, una preparación libre de agua, una emulsión o microemulsión del tipo agua en aceite (W/O) o del tipo aceite en agua (O/W), una emulsión múltiple, por ejemplo del tipo agua en aceite en agua (W/O/W), un gel, una barra sólida, una pomada o también un aerosol. Es también ventajoso de acuerdo con la invención administrar las sustancias usadas de acuerdo con la invención y/o sus derivados en forma encapsulada, por ejemplo en matrices de colágeno y otros materiales de encapsulación habituales, por ejemplo como encapsulaciones de celulosa, en gelatina o encapsulados en liposomas.

También es posible y ventajoso en el sentido de la presente invención introducir las sustancias usadas de acuerdo con la invención y/o sus derivados en sistemas acuosos o preparaciones de tensioactivos para la limpieza de la piel y del cabello.

La fase lipídica puede seleccionarse ventajosamente del siguiente grupo de sustancias:

- aceites minerales, ceras minerales
- aceites, tales como triglicéridos del ácido cáprico o del ácido caprílico, además aceites naturales tales como por ejemplo aceite de ricino;
- grasas, ceras y otros cuerpos de grasa naturales y sintéticos, preferentemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes de bajo número de C, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerina, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos alcanóicos de bajo número de C o con ácidos grasos;
- benzoatos de alquilo;
- aceites de silicona tales como dimetilpolisiloxanos, dietilpolisiloxanos, difenilpolisiloxanos así como formas mixtas de los mismos.

La fase aceitosa de las emulsiones, oleogeles o hidrodispersiones o lipodispersiones en el sentido de la presente invención se selecciona de manera ventajosa del grupo de los ésteres de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C, del grupo de los ésteres de ácidos carboxílicos aromáticos y alcoholes saturados y/o insaturados, ramificados y/o no ramificados de una longitud de cadena de 3 a 30 átomos de C. Tales esteroides pueden seleccionarse entonces de manera ventajosa del grupo de miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, laurato de n-hexilo, oleato de n-decilo, estearato de isooctilo, estearato de isononilo, isononanoato de isononilo, palmitato de 2-etilhexilo, laurato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, palmitato de 2-octildodecilo, oleato de oleílo, erucato de oleílo, oleato de erucilo, erucato de erucilo así como mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de tales ésteres, por ejemplo aceite de jojoba.

En particular se usan mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. En caso de los disolventes alcohólicos puede ser agua otra parte constituyente.

Las emulsiones de acuerdo con la invención son ventajosas y contienen por ejemplo las mencionadas grasas, aceites, ceras y otros cuerpos de grasa, así como agua y un emulsionante, tal como se usa este habitualmente para este tipo de formulación.

Como agente expansor para preparaciones de acuerdo con la invención que pueden pulverizarse a partir de recipientes de aerosol son adecuados los agentes expansores licuados, muy volátiles conocidos habituales, por ejemplo hidrocarburos (propano, butano, isobutano) que pueden usarse individualmente o en mezcla entre sí. También puede usarse ventajosamente aire comprimido.

5 Los siguientes ejemplos aclararán la presente invención, sin limitarla. Todas las indicaciones de cantidad, proporciones y porcentajes son, en tanto que no se indique lo contrario, porcentajes en peso y se refieren al peso y la cantidad total o al peso total de las preparaciones.

10

Ejemplos de formulación:

INCI / sustancia	fórmula 1	fórmula 2	fórmula 3	fórmula 4	fórmula 5	fórmula 6
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)-tiazol-2-il)-isobutiramida	0,10					
4-(2-isopropilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol		0,10				
4-(2-(terc-butilamino)-tiazol-4-il)benceno-1,3-diol			0,10			
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)-tiazol-2-il)-pivalamida				0,10		
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)-tiazol-2-il)-butiramida					0,10	
4-(2-propilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol						0,10
alcohol behenílico	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20
alcohol cetílico	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
triglicérido caprílico/cáprico	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
carbonato de dicaprililo	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
dimeticona	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35	0,35
benzoato de alquilo C12-15	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
ciclometicona	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15	2,15
estearato citrato de glicerilo	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
glicerol	8,70	8,70	8,70	8,70	8,70	8,70
butilenglicol	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
agua + hidróxido de sodio	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
propilparabeno	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
fenoxietanol	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40
carbómero	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
poliacrilato de sodio	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
agua	añadir hasta 100,00					
INCI / sustancia			fórmula 7	fórmula 8	fórmula 9	fórmula 10
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)-tiazol-2-il)-ciclohexanocarboxamida			0,10			

(continuación)

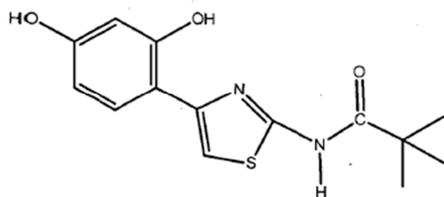
INCI / sustancia	fórmula 7	fórmula 8	fórmula 9	fórmula 10
4-(2-(ciclohexilamino)-tiazol-4-il)benceno-1,3-diol		0,10		
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)-tiazol-2-il)-heptanamida			0,10	
4-(2-(hexilamino)tiazol-4-il)benceno-1,3-diol				0,10
alcohol behenílico	1,20	1,20	1,20	1,20
alcohol cetílico	2,00	2,00	2,00	2,00
triglicérido caprílico/cáprico	2,50	2,50	2,50	2,50
carbonato de dicaprililo	2,50	2,50	2,50	2,50
dimeticona	0,35	0,35	0,35	0,35
benzoato de alquilo C12-15	2,50	2,50	2,50	2,50

ES 2 626 609 T3

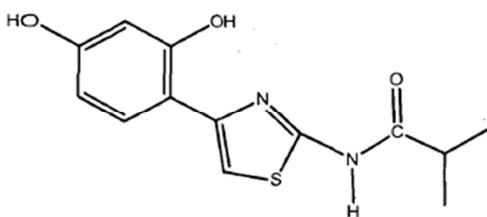
ciclometicona	2,15	2,15	2,15	2,15
estearato citrato de glicerilo	2,00	2,00	2,00	2,00
glicerol	8,70	8,70	8,70	8,70
butilen glicol	3,00	3,00	3,00	3,00
agua + hidróxido de sodio	0,03	0,03	0,03	0,03
metilparabeno	0,20	0,20	0,20	0,20
propilparabeno	0,10	0,10	0,10	0,10
fenoxietanol	0,40	0,40	0,40	0,40
carbómero	0,10	0,10	0,10	0,10
poliacrilato de sodio	0,20	0,20	0,20	0,20
agua	añadir hasta 100,00			

REIVINDICACIONES

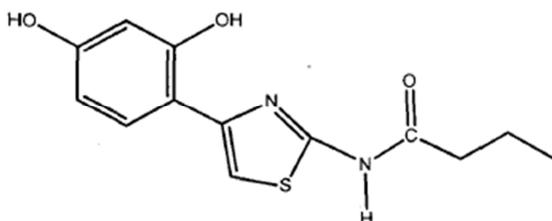
1. Alquilamidotiazoles, **caracterizados por que** presentan una de las siguientes estructuras:



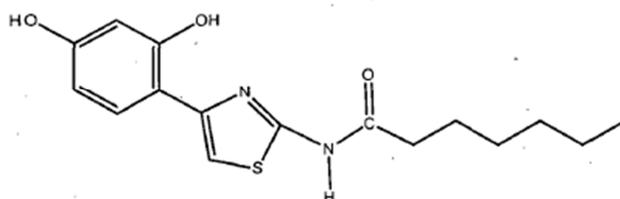
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)pentanamida



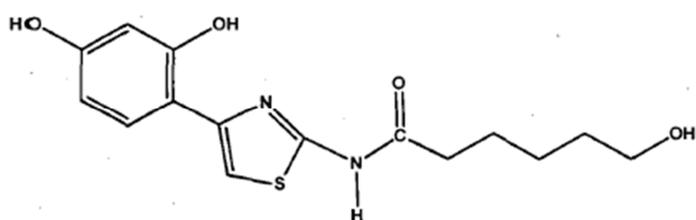
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)isobutanamida



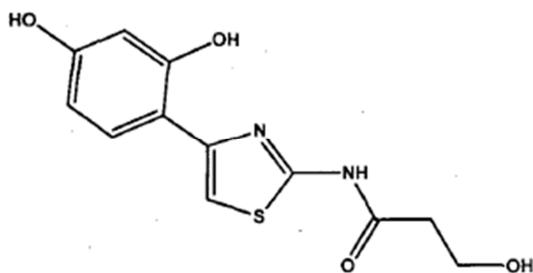
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)butanamida



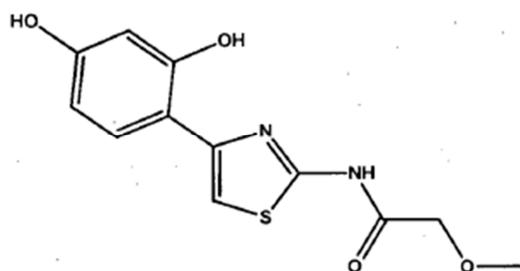
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)heptanamida



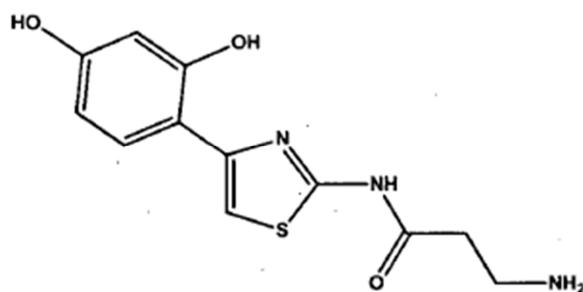
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)-6-hidroxihexanamida



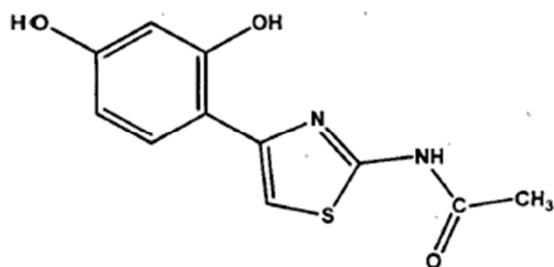
N-(4-(2,4-dihidroxiifenil)tiazol-2-il)-3-hidroxiopropanamida



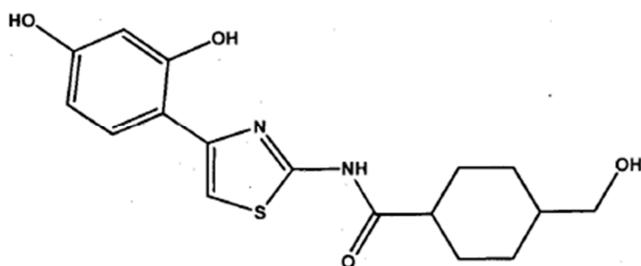
N-(4-(2,4-dihidroxiifenil)tiazol-2-il)-2-metoxiacetamida



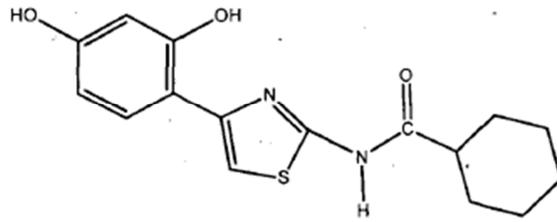
3-amino-*N*-(4-(2,4-dihidroxiifenil)tiazol-2-il)propanamida



N-(4-(2,4-dihidroxiifenil)tiazol-2-il)acetamida

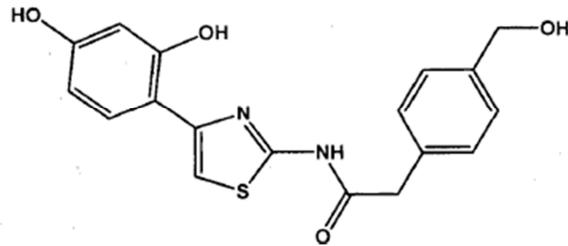


N-(4-(2,4-dihidroxiifenil)tiazol-2-il)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamida



N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida

5 y



N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)-2-(4-(hidroximetil)fenil)acetamida.

- 10 2. Alquilamidotiazol según la reivindicación 1, **caracterizado por que** este se encuentra como haluro, carbonato, ascorbato, sulfato, acetato y/o fosfato.
3. Preparaciones cosméticas o dermatológicas con un contenido de uno o varios alquilamidotiazoles según las reivindicaciones 1 o 2.
- 15 4. Preparaciones según la reivindicación 3, que contienen del 0,000001 % al 10 % en peso, en particular del 0,0001 % al 3 % en peso, muy especialmente del 0,001 % al 1 % en peso de uno o varios de los alquilamidotiazoles definidos en una de las reivindicaciones anteriores, con respecto al peso total de la preparación.
- 20 5. Uso cosmético de uno o varios alquilamidotiazoles definidos en las reivindicaciones 1 o 2, o preparaciones que contienen uno o varios de tales alquilamidotiazoles, para el tratamiento cosmético, no terapéutico y/o la profilaxis de la pigmentación indeseada de la piel.
6. Alquilamidotiazoles definidos en las reivindicaciones 1 o 2, o preparaciones, que contienen uno o varios de tales alquilamidotiazoles, para el tratamiento dermatológico y/o la profilaxis de la pigmentación indeseada de la piel.