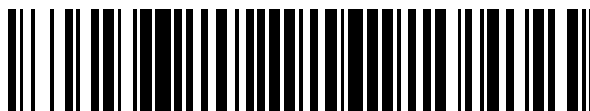


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 148**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/12** (2006.01)  
**A61K 36/28** (2006.01)  
**A61K 8/35** (2006.01)  
**A61Q 19/02** (2006.01)  
**A61Q 19/08** (2006.01)  
**A61K 8/97** (2007.01)  
**A61K 36/54** (2006.01)  
**A61K 36/67** (2006.01)  
**C07C 49/835** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2012** **PCT/EP2012/050669**  
87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2012** **WO12098134**  
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2012** **E 12700483 (6)**  
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017** **EP 2665484**

54 Título: **Derivados de monoterpeno de calcona o dihidrocalcona y su utilización como agentes despigmentantes**

30 Prioridad:

**18.01.2011 FR 1150386**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.02.2018**

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE DERMOCOSMÉTIQUE (100.0%)**  
**45, place Abel-Gance**  
**92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**MANDEAU, ANNE;**  
**POIGNY, STÉPHANE y**  
**BELAUBRE, FRANÇOISE**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

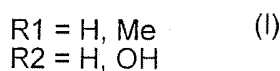
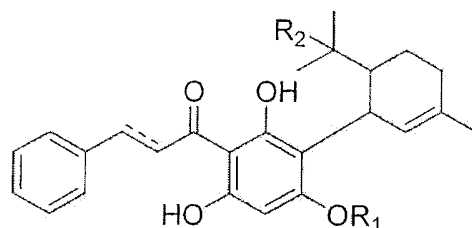
ES 2 653 148 T3

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).

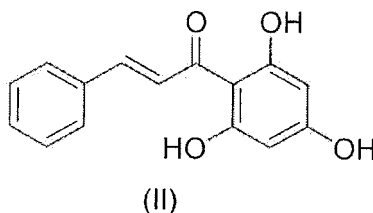
## DESCRIPCIÓN

Derivados de monoterpeno de calcona o dihidrocalcona y su utilización como agentes despigmentantes.

- 5 La presente invención se refiere a la utilización en el campo de despigmentación de derivados de monoterpeno de calcona o dihidrocalcona de la fórmula (I) y extractos vegetales que los contienen en composiciones cosméticas o dermatológicas.



- 10 Las trihidroxicalconas son divulgadas por su actividad despigmentante. La posición de los grupos OH es particularmente importante para esta actividad. La 2',4',6'-trihidroxicalcona (II) presenta una IC50 en la tirosinasa (actividad de monofenoloxidasas en la tirosinasa fúngica) de 120  $\mu\text{M}$ <sup>1</sup>.

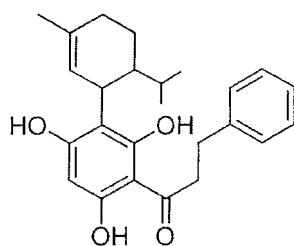


- 15 De manera sorprendente e inesperada, los inventores han mostrado que una sustitución adicional con un grupo terpeno o terpineol (Fórmula I) aumenta en gran medida esta actividad. Ese tipo de molécula es muy raro encontrarlo en plantas. Hasta la fecha, solamente tres compuestos que existen de manera natural representados por la fórmula (I) general se han divulgado en la literatura: linderatina (III), linderacalcona (IV) y metil-linderatina (V).

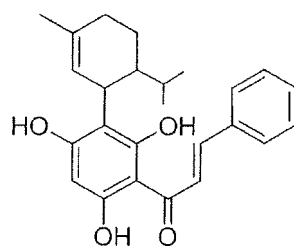
Se han aislado de:

- 25 - *Piper aduncum*<sup>ii</sup>, hojas, Piperaceae: (-)-metil-linderatina,  
- Hojas de *Piper hostmannianum* var. *Berbicense*<sup>iii</sup> (Piperaceae): (-)-metil-linderatina  
30 - *Lindera umbellata* var. *membranacea*<sup>iv,v</sup> y *lancea*<sup>vi</sup>, hojas<sup>vii</sup> o cortezas<sup>viii</sup>, Lauraceae: (+)-Linderatina, linderacalcona<sup>ix</sup>, metil-linderatina  
- *Mitrella kentii*, corteza de tronco, Annonaceae: (-)-Linderatina<sup>x</sup>

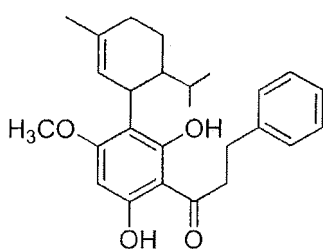
- 35 Un compuesto con una estructura estrechamente relacionada, gimnocalcona (VI), o pinocembrina-calcona de alfa-terpineol, primero se aisló por los inventores de partes aéreas de *Helichrysum gymnocephalum* (DC) Humbert.



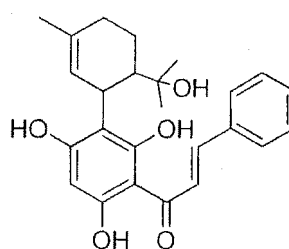
linderatina (III)



Linderacalcona (IV)



metil-linderatina (V)



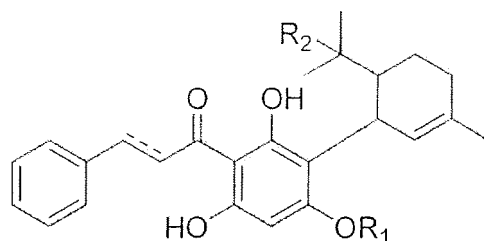
gimnocalcona (VI)

Los inventores también fueron los primeros en aislar la linderatina de las hojas de *Piper aduncum*.

- 5 Con respecto a las actividades biológicas descritas, la (-)-linderatina mostró citotoxicidad en una estirpe de células de cáncer (pulmón)<sup>x</sup>. La (-)-Metil-linderatina presenta a su vez una actividad antiplasmodial<sup>iii</sup>.

Ninguno de los compuestos anteriores se ha divulgado por su actividad despigmentante.

- 10 Un primer objetivo de la invención proporciona de esta manera un extracto de *Helichrysum gymnocephalum* (DC) Humbert enriquecido con una o más moléculas de la siguiente fórmula (I)



- 15 en la que

|| es un enlace sencillo o es un enlace doble;

- 20 R1 = H o CH3; y

R2 = H u OH

como un agente despigmentante.

- 25 Se prefiere que R1 = H.

Preferentemente, || es un enlace doble, R1 = H y R2 = H u OH, o || es un enlace sencillo, R1 = H o CH3 y R2 = H.

Más preferentemente,  es un enlace sencillo, R1 = H y R2 = H, es decir el extracto de acuerdo con la invención se enriquece con linderatina.

Más preferentemente,  es un enlace doble, R1 = H y R2 = OH, es decir el extracto de acuerdo con la invención se enriquece con gimnocalcona. Tal extracto es particularmente ventajoso puesto que sorprendentemente, los inventores han descubierto que la gimnocalcona es estable en el tiempo en el mismo. De hecho, la ciclización de las calconas a flavanona, en la adición de un grupo hidroxilo en la posición 1,4 en el grupo carbonilo por una reacción de tipo Michael, que lleva a cabo la inestabilidad de las calconas, no se observa en este caso.

Dicha ciclización se observa para la gimnocalcona purificada. De esta manera se usará preferentemente la gimnocalcona en la forma de un extracto de *Helichrysum gymnocephalum*.

Los inventores han mostrado que dicho extracto de *Helichrysum gymnocephalum* de la invención es particularmente ventajoso por su actividad despigmentante. Los inventores también han mostrado que dicha actividad es particularmente específica de la especie *Helichrysum gymnocephalum* puesto que los extractos preparados bajo las mismas condiciones de *Helichrysum arenarium*, *Helichrysum cordifolium* y *Helichrysum stoechias*, aunque se enriquecen en flavonoides y calconas, no muestran ninguna actividad inhibidora para la síntesis de la melanina en melanocitos murinos B16.

Preferentemente, el extracto de acuerdo con la invención comprende una o más moléculas de la fórmula I en una cantidad de entre 0,1 y 30 g, preferentemente de entre 0,1 y 10 g, todavía más preferentemente de entre 0,1 y 5 g, por 100 g de sólidos de extracto.

Ventajosamente, el extracto de acuerdo con la invención se origina de las partes aéreas de *Helichrysum gymnocephalum* (DC) Humbert (Asteraceae, syn. *Stenocline gymnocephala*). Se prepara de esta planta después de las etapas tradicionales bien conocidas por un experto en la materia.

Las partes aéreas de *Helichrysum gymnocephalum* (DC) Humbert se pueden cosechar en 5 etapas diferentes de crecimiento de la planta: etapa vegetativa, etapa de preflorecimiento, etapa de inicio de florecimiento, etapa de florecimiento, etapa de fructificación. Ventajosamente, el extracto de acuerdo con la invención se origina a partir de partes aéreas de *Helichrysum gymnocephalum* (DC) Humbert en la etapa de fructificación, preferentemente al final del período de fructificación.

La planta preferentemente seca se muele antes de ser extraída con un disolvente orgánico que puede ser un éster (acetato de etilo, acetato de isopropilo), un alcohol (metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol), una cetona (metil-etil-cetona, dimetilcetona, metil-isobutil-cetona), un hidrocarburo halogenado (cloroformo, diclorometano), agua o una mezcla de estos disolventes en cualquier proporción miscible.

La extracción se lleva a cabo en una relación de planta/disolvente de entre aproximadamente 1/1 y aproximadamente 1/20 y se puede repetir 2 a 3 veces. La temperatura del disolvente de extracción puede variar de temperatura ambiente a por encima de la ambiental, hasta la temperatura de ebullición del disolvente implicado. El tiempo de contacto de la planta con el disolvente es de entre aproximadamente 30 min y aproximadamente 72 hrs.

Se lleva a cabo a continuación una separación de sólido/líquido, en la que la planta se separa del disolvente por ejemplo mediante filtración o centrifugación.

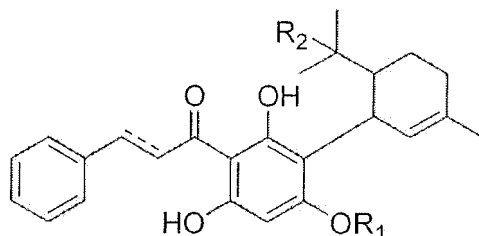
El material filtrado obtenido puede ser ya sea:

- tomado directamente a sequedad al evaporar completamente el disolvente, para obtener el extracto final,
- almacenado como un líquido en el disolvente de extracción si es compatible con su utilización propuesta. En este caso puede ser más o menos concentrado mediante una etapa de evaporación,
- concentrado. Esta etapa de concentración a un compuesto de interés se puede llevar a cabo por técnicas conocidas por un experto en la materia tal como extracción de líquido/líquido entre dos disolventes no miscibles, absorción sobre un portador tal como sílice, una resina de intercambio iónico, etc.

Un extracto obtenido mediante extracción, separación de sólido/líquido seguido por secado incluye una cantidad de masa de los compuestos comprendida en la fórmula I de entre 0,1 y 30 g, preferentemente entre 0,1 y 10 g, todavía más preferentemente entre 0,1 y 5 g, por 100 g de material seco de extracto. Si el extracto se mantiene en una disolución, el contenido de material seco del extracto líquido es de entre 0,1 y 80 g por 100 ml.

Otro objeto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un extracto de acuerdo con la invención.

- 5 Otro objeto de la invención se refiere a la utilización cosmético de un extracto de origen vegetal enriquecido con una o más moléculas de la siguiente fórmula (I) o la utilización cosmética de una molécula de la siguiente fórmula (I):



10 en la que

|| es un enlace sencillo o un enlace doble;

15 R1 = H o CH3; y

R2 = H u OH

Como un agente despigmentante.

20 Se prefiere que R1 = H.

Preferentemente, || es un enlace doble, R1 = H y R2 = H u OH, o || es un enlace sencillo, R1 = H o CH3 y R2 = H.

25 Más preferentemente, || es un enlace doble, R1 = H y R2 = OH, es decir la invención se refiere a la utilización cosmética de un extracto de origen vegetal enriquecido con gimnocalcona; o a la utilización cosmética de la molécula de gimnocalcona.

30 Más preferentemente, || es un enlace sencillo, R1 H y R2 = H, es decir la invención se refiere a la utilización cosmética de un extracto de origen vegetal enriquecido con linderatina; o a la utilización cosmética de la molécula de linderatina.

35 Todavía más preferentemente, la invención se refiere a la utilización cosmética de un extracto de origen vegetal que comprende una o más moléculas de la fórmula I en una cantidad de entre 0,1 y 30 g, preferentemente entre 0,1 y 10 g, todavía más preferentemente entre 0,1 y 5 g, por 100 g de material seco de extracto.

40 Dicho extracto que comprende una o más moléculas de la fórmula (I) es preferentemente un extracto de la invención o un extracto de plantas que pertenecen al género *Helichrysum*, *Piper*, *Lindera* o *Mitrella*, que incluyen: *Piper hostmannianum*, *Piper hispidum*, *Piper aduncum*, *Lindera aggregata*, *Lindera umbellata*, *Lindera glauca*, *Mitrella mesnyi*, *Mitrella kentii*.

Todavía más preferentemente, la linderatina y la metil-linderatina se utilizarán en cosméticos de acuerdo con la invención en forma pura, como es sintetizada, dado que son estables en tal forma.

45 Por otra parte, preferentemente a la utilización cosmética de gimnocalcona pura, la utilización cosmética de un extracto de *Helichrysum gymnocephalum* enriquecido con gimnocalcona se favorecerá puesto que es más estable en el mismo que en la forma pura.

50 Ventajosamente, la utilización cosmética de acuerdo con la invención está destinada a blanquear y/o aclarar la piel y/o pelos y/o cabello, reducir y/o eliminar manchas de la edad de la piel o reducir y/o eliminar manchas de pigmento parduzcas que se pueden inducir por UV o cloasma.

Las moléculas de la fórmula (I) y/o los extractos de planta que las contienen, como un agente despigmentante, también han mostrado buenas capacidades para controlar y/o inhibir la producción de melaninas, que son responsables de la pigmentación, presentando así una ventaja en la despigmentación de algunas manchas de pigmento no estéticas debido a la hiperpigmentación de la epidermis, especialmente las manchas de la edad en la piel.

La molécula de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención se puede obtener mediante síntesis química o bioquímica, o a partir de un extracto de planta.

Se prefiere que la molécula de la fórmula (I) sea seleccionada de entre el grupo que consiste en:

- gimnocalcona (Fórmula VI) en la que  es un enlace doble, R1 = H Y R2 = OH,

- linderatina (Fórmula III) en la que  es un enlace sencillo, R1 = H y R2 = H,

- linderacalcona (Fórmula IV) en la que  es un enlace doble, R1 = H y R2 = H,

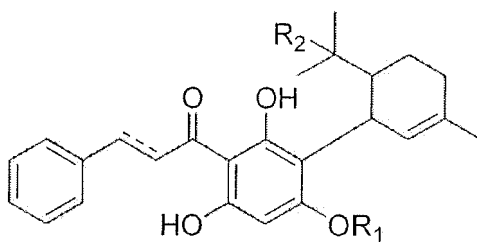
- metilinderatina (Fórmula V) en la que  es un enlace sencillo, R1 = CH<sub>3</sub> y R2 = H.

En el caso en el que la molécula es la gimnocalcona, la fuente vegetal será preferentemente *Helichrysum gymnocephalum* (DC) Humbert; y más preferentemente las partes aéreas de *Helichrysum gymnocephalum* (DC) Humbert, y aún más preferentemente las partes aéreas de *Helichrysum gymnocephalum* (DC) Humbert cosechadas en la etapa de fructificación.

En el caso en el que la molécula es linderatina, se obtendrá preferentemente por síntesis química.

En el caso en el que la molécula es linderatina de origen vegetal, la fuente vegetal será preferentemente *Lindera umbellata* var. *membranacea* y *lancea*; y más preferentemente las hojas o cortezas de la misma.

Otro objeto de la invención se refiere a una composición cosmética o dermatológica que comprende, como un principio activo, un extracto de origen vegetal enriquecido con una o más moléculas de la siguiente fórmula (I), o una o más de las moléculas de la siguiente fórmula (I):



en la que

 es un enlace sencillo o un enlace doble;

R1 = H o CH<sub>3</sub>; y

R2 = H u OH.

Se prefiere que R1 = H. Preferentemente,  es un enlace doble R1 = H y R2 = H u OH, o  es un enlace sencillo, R1 = H o CH<sub>3</sub> y R2 = H.

Más preferentemente,  es un enlace doble  $R1 = H$  y  $R2 = OH$ , es decir la invención se refiere a una composición cosmética o dermatológica que comprende, como un principio activo: un extracto de plantas enriquecido con gimnocalcona, o la molécula de gimnocalcona.

5 Más preferentemente,  es un enlace sencillo,  $R1 = H$  y  $R2 = H$ , es decir la invención se refiere a una composición cosmética o dermatológica que comprende, como un principio activo: un extracto de plantas enriquecido con linderatina; o la molécula de linderatina.

10 Todavía más preferentemente, la invención se refiere a la composición cosmética o dermatológica de la invención que comprende, como un principio activo, un extracto de origen vegetal que comprende una o más moléculas de la fórmula I en una cantidad de entre 0,1 y 30 g, preferentemente entre 0,1 y 10 g, todavía más preferentemente entre 0,1 y 5 g, por 100 g de material seco de extracto.

15 Ventajosamente, dicho extracto es un extracto de la invención o un extracto de plantas que pertenecen al género *Helichrysum*, *Piper*, *Lindera* o *Mitrella*, incluyendo: *Piper hostmannianum*, *Piper hispidum*, *Piper aduncum*, *Lindera aggregata*, *Lindera umbellata*, *Lindera glauca*, *Mitrella mesnyi*, *Mitrella kentii*.

20 Otro objeto de la invención se refiere a una composición dermatológica de acuerdo con la invención para la utilización como un medicamento.

Otro objeto de la invención se refiere a una composición dermatológica de acuerdo con la invención para la utilización para despigmentar la piel y/o pelos y/o cabello.

25 Otro objeto de la invención se refiere a una composición dermatológica de acuerdo con la invención para la utilización para el tratamiento de la hiperpigmentación de la piel.

Ventajosamente, la composición cosmética de acuerdo con la invención se utiliza para reducir y/o eliminar y/o prevenir manchas de pigmentación sobre la piel.

30 Ventajosamente, la composición cosmética de acuerdo con la invención se utiliza para blanquear y/o aclarar la piel y/o pelos y/o cabello.

35 La utilización de una molécula de la fórmula I y/o un extracto de plantas que contiene dicha molécula de acuerdo con la presente invención hace posible igualar el tono de la piel: que se caracteriza por un tono de la piel más brillante, más transparente, más claro, uniforme. Esto da como resultado la brillantez del tono de la piel que por lo tanto se mejora.

Ventajosamente, la composición cosmética de acuerdo con la invención se utiliza para igualar el tono de la piel.

40 Las ventajas obtenidas con la composición de acuerdo con la presente invención son particularmente beneficiosas para las pieles sensibles, sin considerar su naturaleza (seca, normal, grasa), y más particularmente para pieles sensibles que son pálidas y carecen de brillo.

Ventajosamente, la composición cosmética de acuerdo con la invención se utiliza en pieles sensibles.

45 La utilización de las moléculas de la fórmula (I) y/o los extractos vegetales que las contienen de acuerdo con la presente invención es ventajosa para:

50 - ya sea reducir y/o eliminar manchas de pigmentación, tales como manchas de hiperpigmentación debido a tensión proinflamatorio, por ejemplo manchas de pigmento parduzcas inducidas por UV, o reducir y/o eliminar cloasma;

- reducir y/o inhibir la producción de melaninas, que son responsables de la pigmentación.

55 Las composiciones cosméticas y/o dermatológicas de acuerdo con la invención pueden incluir, además del(de los) ingrediente(s) activo(s), un medio fisiológicamente aceptable; es decir, que es compatible con la piel y/o el cuero cabelludo, las membranas mucosas, el cabello, los pelos y/o los ojos.

60 Preferentemente, la composición cosmética o dermatológica de acuerdo con la presente invención comprende una cantidad de la molécula de la fórmula (I), como un principio activo, de entre 10 mg y 5 g, y más preferentemente entre 100 mg y 1 g por 100 g de dicha composición.

Preferentemente, la composición cosmética o dermatológica de acuerdo con la presente invención comprende una cantidad del extracto de plantas de la invención, como un principio activo, de entre 0,1 g y 10 g, y más preferentemente entre 1 g y 5 g por 100 g de dicha composición.

5 La composición cosmética y/o dermatológica de acuerdo con la presente invención se puede proporcionar ventajosamente en cualquiera de las formas de dosificación utilizadas usualmente en los campos cosméticos y dermatológicos para la utilización tópica u oral.

Preferentemente, la forma tópica se puede proporcionar particularmente en la forma de:

- 10
- una disolución acuosa o hidroalcohólica opcionalmente gelificada,
  - una dispersión de tipo loción opcionalmente de dos fases,

15

  - una emulsión de aceite en agua o agua en aceite o múltiple,
  - un gel acuoso,

20 y se puede proporcionar como un suero, una crema, un gel, un ungüento, una leche, una loción, una pasta o una espuma. También se puede aplicar como un aerosol o como un sólido, incluyendo por ejemplo en la forma de una barra.

Una de las ventajas de la presente invención es que las composiciones de acuerdo con la invención muestran una buena tolerancia de la piel, aún en pieles sensibles, sin considerar su naturaleza (seca, normal, grasa).

25 Esta composición también se puede proporcionar en una forma de dosificación oral, tal como un comprimido, como una cápsula, como un polvo para suspensiones que se pueden beber.

30 La composición también puede comprender cualquier componente utilizado usualmente para la aplicación propuesta. Incluyen agua, disolventes, aceites minerales, animales y/o vegetales, ceras, pigmentos, filtros químicos o minerales, antioxidantes, rellenos, tensioactivos, estabilizadores, conservantes, aromas y agentes colorantes.

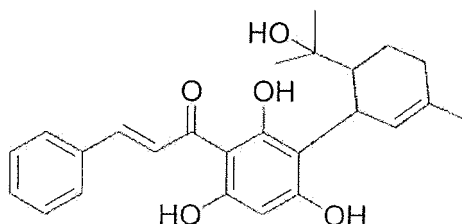
35 La composición también puede combinar un principio activo de despigmentación de acuerdo con la invención con otros activos de despigmentación bien conocidos por el experto en la materia, que incluyen: derivados de vitamina C, derivados de resorcinol más particularmente 4-n-butilresorcinol o 4-(1-feniletíl)benceno-1,3-diol, hidroquinona, arbutina, ácido cójico, y derivado del mismo, derivados de tocoferol.

40 La elección y/o la cantidad del uno o más ingredientes también se determinarán por las densidades específicas de la piel y/o pelos y/o cabello a los que la composición se aplicará, así como las propiedades de consistencia que se desean para la composición de acuerdo con la presente invención.

45 Otro objeto de la invención se refiere a un método cosmético para blanquear y/o aclarar la piel y/o pelos y/o cabello que comprende la aplicación a la piel y/o pelos y/o cabello de una composición cosmética de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la invención se refiere a un método cosmético para reducir y/o eliminar y/o prevenir manchas de pigmentación sobre la piel que comprende la aplicación sobre la piel de una composición cosmética como se define en la invención.

50 Otro objeto de la invención se refiere a una molécula de la siguiente fórmula (VI)



55 Se obtiene preferentemente por síntesis química o bioquímica, o a partir de un extracto de plantas.

La invención se pondrá más claramente de manifiesto haciendo referencia a los siguientes ejemplos no limitativos que son formas de realización específicas de las composiciones cosméticas y/o dermatológicas de

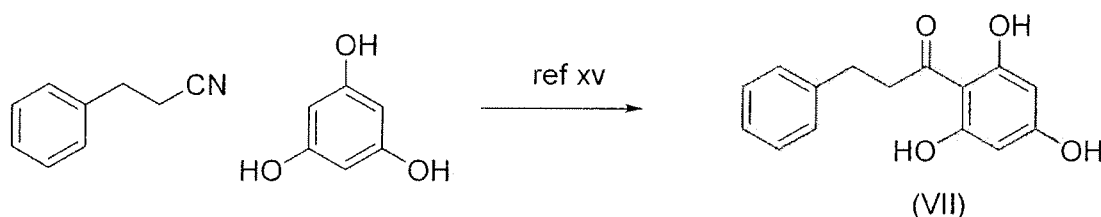
acuerdo con la invención.

**Ejemplo 1: Preparación de un extracto de partes aéreas de *Helichrysum gymnocephalum***

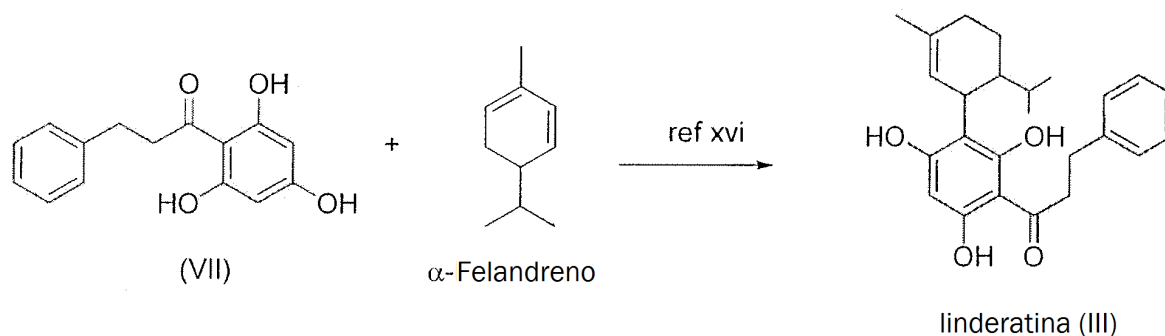
- 5 5 kg de partes aéreas secas se extrajeron dos veces con 35 y 25 L de 95% etanol bajo reflujo. Los materiales filtrados combinados se concentraron y se secaron. El extracto obtenido, en la forma de una pasta marrón, contenía 0,28 g de gimnocalcona por 100 g de sólidos.

**Ejemplo 2: Preparación de Linderatina mediante síntesis química.**

- 10 La linderatina se obtuvo mediante una síntesis de dos etapas siguiendo el esquema de reacción a continuación, divulgado en la literatura<sup>xv,xvi</sup>



- 15 La síntesis de la molécula (VII) se llevó a cabo por condensación de floroglucinol (2,4,6-trihidroxibenceno) con hidrocinaonitrilo en presencia de  $ZnCl_2$  y gas de HCl en éter anhidro.



- 20 La linderatina se obtuvo a continuación mediante condensación de  $\alpha$ -felandreno que está comercialmente disponible a partir de Sigma Aldrich (95%) y la molécula (VII) en presencia de ácido para-tolueno-sulfónico en benceno anhidro.

- 25 La linderatina resultante fue idéntica en todos los aspectos al producto natural divulgado en la literatura<sup>xvi</sup>.

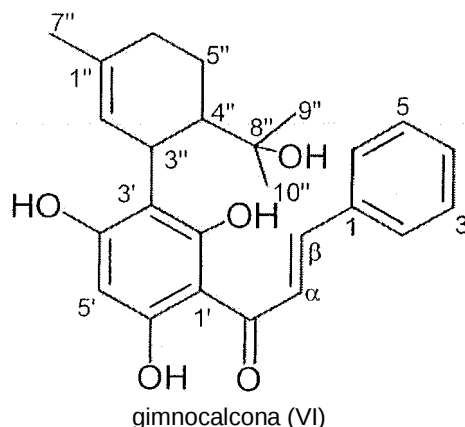
**Ejemplo 3: Preparación de gimnocalcona de las partes aéreas de *Helichrysum gymnocephalum*:**

- 30 Las partes aéreas se secaron y se molieron, antes de ser extraídas con acetato de etilo. Dicho extracto se fraccionó sobre una columna de sílice de presión media que se eluye con heptano, diclorometano y acetona, dando como resultado once fracciones después del análisis TLC y la combinación de las fracciones idénticas. La fracción activa 8 entonces se fraccionó en sílice injertada C-18 con un gradiente de acetonitrilo/agua + 0,1% de ácido acético, dando como resultado el aislamiento de la gimnocalcona de la fórmula VI (0,02% de rendimiento/planta seca).

- 35 Datos estructurales:

- 40 El análisis por espectrometría de masas de fuente de electropulverización en un modo de ión positivo proporciona el aducto  $[M+Na]^+ = 431,3$  y  $[2M+Na]^+ = 839,4$ . En el modo de ión negativo, se descubrió  $[M-H]^- = 407,3$ . La masa del compuesto por lo tanto fue 408 g/mol. En MS/MS se liberó un fragmento 152 que corresponde a  $\alpha$ -terpineol (o *p*-ment-1-en-8-ol).

- 45 El análisis de RMN de protones y carbonos mono- y bidimensionales dio como resultado la identificación de la estructura en la configuración relativa, que presenta la fórmula empírica  $C_{25}H_{28}O_5$ .



El perfil de RMN fue característico de 2',4',6'-trihidroxicalcona (II), excepto en la posición 3'. También fue muy próximo al de la linderacalcona (IV)<sup>ix</sup>, con la excepción de las posiciones 8'', 9'' y 10'', que se desprotejeron adicionalmente debido a la presencia de una función de hidroxilo en 8''.

Tabla 1: Cambios de RMN (en ppm) de los átomos de protón y carbono de la gymnocalcona en cloroformo deuterado.

| Posición | Grupo funcional | <sup>1</sup> H | <sup>13</sup> C |
|----------|-----------------|----------------|-----------------|
| 1        | CIV             | /              | 137,2           |
| 2        | CH              | 7,62           | 129,3           |
| 3        | CH              | 7,62           | 129,3           |
| 4        | CH              | 7,4            | 129,4           |
| 5        | CH              | 7,4            | 129,9           |
| 6        | CH              | 7,4            | 129,9           |
| α        | CH              | 8,22           | 130,9           |
| β        | CH              | 7,72           | 142,4           |
| C=O      | CIV             | /              | 194,16          |
| 1'       | CIV             | /              | 105             |
| 2'       | CIV             | /              | 167             |
| 3'       | CIV             | /              | 112,9           |
| 4'       | CIV             | /              | 164             |
| 5'       | CH              | 5,95           | 93,9            |
| 6'       | CIV             | /              | 161,6           |
| i''      | CIV             | /              | 133,7           |
| 2''      | CH              | 5              | 126,8           |
| 3''      | CH              | 3,8            | 34,9            |
| 4''      | CH              | 2,5            | 46,9            |
| 5''      | CH <sub>2</sub> | 1,41           | 26,5            |
| 6''      | CH <sub>2</sub> | 1,94           | 31,5            |
| 7''      | CH <sub>3</sub> | 1,65           | 23,5            |
| 3'''     | CIV             | /              | 74,77           |
| 9''      | CH <sub>3</sub> | 1              | 29,4            |
| 10''     | CH <sub>3</sub> | 1,13           | 25,4            |

#### Ejemplo 4: Preparación de metil-linderatina de hojas de *Piper aduncum*

Las hojas se secaron y se molieron, antes de ser extraídas con etanol 96 (1 p/10 vol) por maceración a temperatura ambiente durante 15 hrs, en la oscuridad. El extracto (17% de rendimiento) se fraccionó sobre una columna de sílice de presión media eluída con heptano, acetato de etilo, metanol, dando como resultado 21 fracciones después del análisis TLC y combinación de las fracciones idénticas. Las fracciones 3 y 4 se fraccionaron a continuación por HPLC semipreparativa sobre sílice injertada C-18 con un gradiente de acetonitrilo/agua, dando como resultado el aislamiento de la metilinderatina de la fórmula V (13% de rendimiento/extracto, 2,2%/planta seca).

Los datos de RMN y espectrometría de masas fueron consistentes con los divulgados en la literatura para la metilinderatina<sup>ii</sup>.

**Ejemplos de composiciones cosméticas****Ejemplo 1: Suero de despigmentación**

| Compuesto                       | Cantidades   |
|---------------------------------|--------------|
| Linderatina                     | 0,1 g        |
| EDTA de (di)sodio               | 0,05 a 0,5 g |
| Alcohol cetearílico/Cetareth 33 | 1 a 10 g     |
| (Di)éter Caprílico              | 1 a 10 g     |
| Estearato de glicerilo          | 1 a 8 g      |
| (Ciclopenta)decametil Siloxano  | 1 a 10 g     |
| Cáprico caprílico/trigli. 30 70 | 1 a 10 g     |
| Ácido glicólico                 | 1 a 5 g      |
| Hidróxido de sodio              | 1 a 3 g      |
| Ácido benzoico                  | cs           |
| Agua purificada                 | a 100 g      |

5

**Ejemplo 2: Crema blanqueadora**

| Compuesto                                         | Cantidades |
|---------------------------------------------------|------------|
| Extracto seco de <i>Helichrysum gymnocephalum</i> | 0,5 g      |
| Carbómero K                                       | 0,2 a 2 g  |
| Clorfenesina purificada                           | 0,05 a 1 g |
| Fenoxietanol                                      | qs         |
| Alcohol cetílico                                  | 0,1 a 2 g  |
| Palmitato de sorbitán                             | 1 a 8 g    |
| (Poli)Sorbato 40                                  | 0,1 a 2 g  |
| Cáprico caprílico/trigli.30 70                    | 1 a 10 g   |
| (p)Etilhexil metoxicinamato                       | 1 a 10 g   |
| (alfa) acetato de tocoferilo                      | 0,5 g      |
| (Tri)Etanolamina                                  | 0,8 g      |
| Mezcla de MBBT/Decilglucósido                     | 1 a 10 g   |
| Agua purificada                                   | a 100 g    |

Prueba farmacológica: inhibición de la síntesis de melanina:

10

Los melanocitos son células en forma de estrella, que están contenidos en proporciones menores en la capa basal de la epidermis. Su función principal es asegurar la melanogénesis, un proceso mediante el cual la melanina se sintetiza a organelos especializados, conocidos como melanosomas, entonces se transportan y se distribuyen a los queratinocitos vecinos a través de sus extensiones dendríticas. Este contacto con los queratinocitos permite la pigmentación de la piel, un mecanismo de protección de la epidermis contra los efectos mutágenos de los rayos ultravioleta. Cada melanocito se relaciona con aproximadamente treinta y seis queratinocitos, que forman de esta manera una <<unidad epidérmica-melanina>>.

15

La melanogénesis consiste en una serie de reacciones enzimáticas y espontáneas, que presenta la tirosina como un precursor. Tres enzimas principales toman parte en este proceso: tirosinasa, y proteínas relacionadas con la tirosinasa 1 y 2 (TRP 1 y 2)<sup>xi</sup>.

20

Algunas moléculas exógenas es conocido que regulan por disminución la melanogénesis. La hidroquinona inhibe la síntesis de la melanina al proporcionar un sustrato para la tirosinasa para desviar su actividad<sup>xii</sup>. La arbutina que contiene hidroquinona actúa de la misma forma. El ácido cójico disminuye la actividad de la tirosinasa al inhibir la hiperpigmentación inducida por UV<sup>xiii</sup>. La vitamina C inhibe la tirosinasa pero también se comporta como un reductor potente al prevenir la coloración oxidante de la melanina. La vitamina A disminuye la expresión de la tirosinasa y TRP-2<sup>xiv</sup>.

25

En el contexto de la presente invención se ha desarrollado una prueba para medir la síntesis de la melanina utilizando un ensayo colorimétrico en la estirpe de células de melanoma de murino B16-F10. Este ensayo permite someter a prueba la potencia de despigmentación de los principios activos.

30

| Compuesto        | IC50   |
|------------------|--------|
| Gimnocalcona     | 17µM   |
| Linderatina      | 5µM    |
| Metillinderatina | 6µM    |
| Ácido cójico     | 2400µM |
| Arbutina         | 158µM  |

| Compuesto                                              | IC50    |
|--------------------------------------------------------|---------|
| Éter monometílico de hidroquinona                      | 31µM    |
| Extracto de EtOH95 de <i>Helichrysum gymnocephalum</i> | 10µM/ml |

<sup>i</sup> Bioorganic & Medicinal Chemistry 13, 2005, 433-441

5 <sup>ii</sup> Orjala J. *et al.* New monoterpeno-substituted dihydrocalconas from *Piper aduncum*. *Helv. Chem. Acta* 1993, 76, 1481-1488

<sup>iii</sup> Portet B. *et al.*, Activity-guided isolation of antiplasmodial dihydrocalconas y flavanones from *Piper hostmannianum* var. *berbicense*. *Phytochemistry* 2007, 68, 1312-1320

10 <sup>iv</sup> Ichino K. *et al.*, Revised structures of Linderatone y metillinderatone. *Heterocycles* 1990,31,549-553.

<sup>v</sup> Ichino K. *et al.*, Studies on the flavonoid components of *Lindera umbellata* THUNB. Var. *membranacea* (maxim.) momiyama *Chem Pharm Bidl* 1989 37, 944-947

15 <sup>vi</sup> Ichino K. *et al.*, A new flavanone, neolinderatone, from *Lindera umbellata* THUNB. Var. *Lancea MOMIYAMA*. *Chem Pharm Bull* 1989, 37, 1426-1427

20 <sup>vii</sup> Ichino K.*et al.*, Two novel flavonoids from the leaves of *Lindera umbellata* var. *Lancea* y *L. umbellata*. *Tetrahedron* 1988, 44, 3251-3260

<sup>viii</sup> Shimomura H. *et al.*, A calcona derivative from the bark of *Lindera umbellata*. *Phytochemistry* 1988, 27, 3937-3939

25 <sup>ix</sup> Ichino K., Two flavonoids from two *Lindera umbellata* varieties. *Phytochemistry* 1989, 28, 955-956

<sup>x</sup> Benosman A. *et al.*, New terpenylated dihydrocalcona derivatives isolated from *Mitrella kentii*. *J. Nat. Prod.* 1997, 60, 921-924.

30 <sup>xi</sup> Jimbow, K. *et al.* Intracellular vesicular trafficking of tyrosinase gene family protein in eu- and pheomelanosome biogenesis. *Pigment Cell Res.* 2000. ;13 Suppl 8. :110. -7. 13 Suppl 8, 110-117.

<sup>xii</sup> Curto,E.V. *et al.* Inhibitors of mammalian melanocyte tyrosinase: in vitro comparisons of alkyl esters of gentisic acid with other putative inhibitors. *Biochem. Pharmacol.* 1999, 57, 663-672.

35 <sup>xiii</sup> Kuwabara,Y. *et al.* Topical Application of gamma-Tocopherol Derivative Prevents UV- Induced Skin Pigmentation. *Biol. Pharm. Bull.* 2006. Jun.;29. (6.):1175. -9. 29, 1175-1179

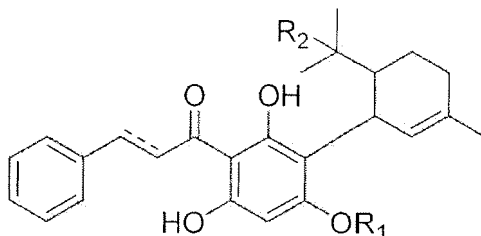
40 <sup>xiv</sup> Ortonne, J. P. and Bissett, D. L. (2008) *J.Investig.Dermatol.Symp.Proc.*2008.Apr; 13(1): 10- 4. 13, 10-14

<sup>xv</sup> Kamarul, A. M *et al.* *Tetrahedron* 59 (2003), 6113

<sup>xvi</sup> Crombie L, *et al.* *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1988, 1251

REIVINDICACIONES

1. Extracto de *Helichrysum gymnocephalum* (DC) Humbert enriquecido con una o más moléculas de la fórmula (I) siguiente en una cantidad de entre 0,1 y 30 g por 100 g de material seco:



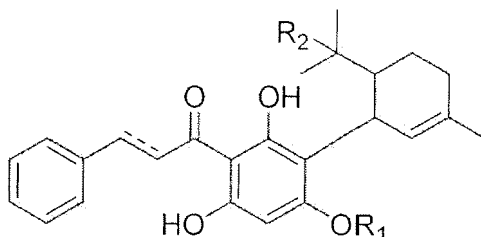
en la que

|| es un enlace sencillo o un enlace doble;

R1 = H o CH<sub>3</sub>; y

R2 = H u OH.

2. Utilización cosmética de un extracto de origen vegetal enriquecido con una o más moléculas de la fórmula (I) siguiente, o de una molécula de la fórmula (I) siguiente:



en la que

|| es un enlace sencillo o un enlace doble;

R1 = H o CH<sub>3</sub>; y

R2 = H u OH

como un agente despigmentante.

3. Utilización según la reivindicación 2, caracterizada por que el extracto de origen vegetal enriquecido con una o más moléculas de la fórmula (I) es un extracto según la reivindicación 1.

4. Utilización según la reivindicación 2, caracterizada por que el extracto de origen vegetal enriquecido con una o más moléculas de la fórmula (I) es un extracto de plantas que pertenecen al género *Helichrysum*, *Piper*, *Lindera* o *Mitrella*, que incluye: *Helichrysum gymnocephalum* (DC) Humbert, *Piper hostmannianum*, *P. aduncum*, *P. hispidum*, *Lindera aggregata*, *L. glauca*, *L. umbellata*, *Mitrella mesnyi*, *M. kentii*.

5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizada por que

|| es un enlace doble

R1 = H; y

R2 = OH.

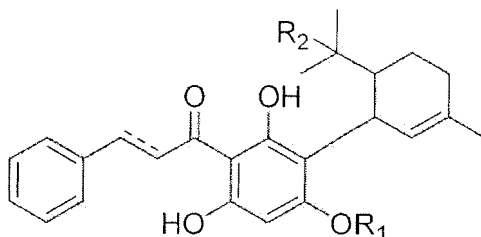
6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizada por que

 es un enlace sencillo

R1 = H; y

R2 = H.

7. Composición cosmética o dermatológica que comprende, como un principio activo, un extracto de origen vegetal enriquecido con una o más moléculas de la fórmula (I) siguiente, o una o más moléculas de la fórmula (I) siguiente:



en la que

 es un enlace sencillo o un enlace doble;

R1 = H o CH3; y

R2 = H u OH.

8. Composición cosmética o dermatológica según la reivindicación 7, caracterizada por que el extracto de origen vegetal enriquecido con una o más moléculas de la fórmula (I) es un extracto según la reivindicación 1 o un extracto de plantas que pertenecen al género *Helichrysum*, *Piper*, *Lindera* o *Mitrella*, que incluye: *Helichrysum gymnocephalum* (DC) Humbert, *Piper hostmannianum*, *Piper hispidum*, *Piper aduncum*, *Lindera aggregata*, *Lindera glauca*, *Lindera umbellata*, *Mitrella mesnyi*, *Mitrella kentii*.

9. Composición dermatológica según la reivindicación 7 u 8, para la utilización como un medicamento.

10. Composición dermatológica según la reivindicación 7 u 8 para la utilización para la despigmentación de la piel y/o pelos y/o cabello.

11. Composición dermatológica según la reivindicación 7 u 8 para la utilización en el tratamiento de la hiperpigmentación de la piel.

12. Utilización de una composición cosmética según la reivindicación 7 u 8 para reducir y/o eliminar y/o prevenir manchas de pigmentación sobre la piel.

13. Utilización de una composición cosmética según la reivindicación 7 u 8, para blanquear y/o aclarar la piel y/o pelos y/o cabello.

14. Método cosmético para blanquear y/o aclarar la piel y/o pelos y/o cabello que comprende la aplicación a la piel y/o pelos y/o cabello de una composición cosmética como se define en la reivindicación 7 u 8.

15. Método cosmético para reducir y/o eliminar y/o prevenir manchas de pigmentación sobre la piel que comprende la aplicación a la piel de una composición cosmética como se define en la reivindicación 7 u 8.

16. Molécula de la fórmula (VI) siguiente

