

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 305**

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 16162633 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 3067038**

54 Título: **Agente para blanqueamiento de la piel**

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:

**19.02.2018**

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 2 655 305 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Agente para blanqueamiento de la piel

### 5 SOLICITUDES RELACIONADAS

**[0001]** Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente japonesa número 2008-29106 presentada en 8 de febrero de 2008 y la solicitud de patente japonesa número 2008-199606 depositada en 1 de agosto de 2008.

### 10 ÁMBITO DE LA INVENCIÓN

**[0002]** La presente invención se refiere a una composición para piel de uso externo y la utilización no terapéutica de un agente de blanqueamiento.

### 15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

**[0003]** La pigmentación de la piel, tal como manchas pigmentadas y pecas, es el resultado de la hiper pigmentación de la melanina en la epidermis. La hiper pigmentación es causada por la aceleración de la producción de melanina en los melanocitos epidérmicos desencadenados por la alteración hormonal o estimulación UV.

20 **[0004]** Un agente de blanqueamiento se ha mezclado en una preparación para la piel de uso externo con el objetivo de prevenir y mejorar dicha pigmentación anormal de melanina. En la actualidad, como ingredientes que se mezclan en una preparación para la piel de uso externo como agente de blanqueamiento, existen derivados de la vitamina C, ácido kójico, arbutina (4-hidroxifenil-β-D-glucopiranosido), Rucinol (4-n-butilresorcinol), ácido elágico, etc., que se sabe tienen una acción inhibitoria sobre la producción de melanina.

25 **[0005]** Sin embargo, todavía no se ha obtenido un agente de blanqueamiento completamente satisfactorio en términos de efecto, seguridad y similares, y por lo tanto es exigido el desarrollo de un nuevo agente de blanqueamiento.

**[0006]** Por otro lado, la bibliografía de patentes 1 describe un compuesto de pirazol-pirimidina que tiene una acción reguladora sobre un canal de potasio.

30 **[0007]** También, la bibliografía de patentes 2 a 4 describen un compuesto de pirazol-pirimidina que tiene una actividad de control de plagas en la enfermedad del tizón del arroz, enfermedad del tizón foliar de arroz y sésamo, mildiu pulverulento de pepino y similares.

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

35 **[0009]** Sin embargo, esta bibliografía guarda silencio respecto de una acción inhibitoria sobre la producción de melanina y un efecto de blanqueamiento.

La bibliografía de patente 1: WO2006 / 100212, que describe el uso de derivados de pirimidilpirazol como agentes moduladores del canal de potasio.

Bibliografía de patente 2: Publicación de patente japonesa sin examinar nº S54-117029, que describe el uso de derivados de pirimidilpirazol como microbicidas agrícolas y hortícolas.

40 Bibliografía de patente 3: Publicación de patente japonesa sin examinar nº S54-147921, que describe el uso de derivados de pirimidilpirazol como pesticidas agrícolas y hortícolas.

Bibliografía de patente 4: Publicación de patente japonesa sin examinar nº 562-404, que describe el uso de derivados de pirimidilpirazol como fungicida.

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

### 45 REVELACIÓN DE LA INVENCIÓN

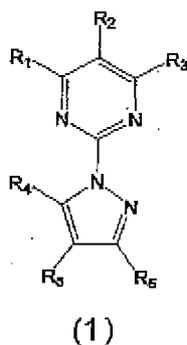
#### PROBLEMA A RESOLVER MEDIANTE LA INVENCIÓN

50 **[0010]** La presente invención se ha llevado a cabo a la vista del problema antes mencionado de la técnica convencional. Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para la piel de uso externo que comprenda un compuesto que tenga una excelente acción inhibitoria sobre la producción de melanina y que sea útil como agente de blanqueamiento.

### 55 MEDIOS PARA RESOLVER EL PROBLEMA

**[0011]** Los presentes inventores llevaron a cabo una investigación exhaustiva para resolver el problema mencionado anteriormente. Como resultado de ello, han descubierto que un compuesto de pirimidilpirazol específico tiene una excelente acción inhibitoria sobre la producción de melanina y también tiene una citotoxicidad extremadamente baja, cumplimentando así la presente invención.

60 **[0012]** Es decir, la preparación para la piel de uso externo, según la presente invención, comprende, como ingrediente activo que se usa como un agente de blanqueamiento, un compuesto de pirimidilpirazol, representado por la siguiente fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:



donde, R1, R3, R4 y R6 son cada uno independientemente alquilo C1 a 3; y siendo R2 y R5 son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C1 a 3.

5 [0013] La presente invención también proporciona la composición para la piel externa y el uso del agente de blanqueamiento, en donde R2 y R5 son átomos de hidrógeno.

[0014] La presente invención también proporciona la composición externa para la piel y el uso del agente de blanqueamiento, en donde R1, R3, R4 y R6 son metilo.

10 [0015] La presente invención también proporciona una composición para la piel de uso externo y el agente de blanqueamiento, en donde el ingrediente activo inhibe la producción de melanina.

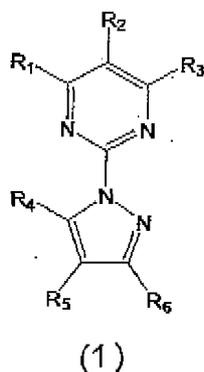
[0016] La presente invención también proporciona la utilización del agente de blanqueamiento según la presente invención en forma de una preparación para la piel d uso externo.

#### EFFECTO DE LA INVENCION

15 [0017] El agente de blanqueamiento como se usa de acuerdo con la presente invención como componente de la composición para la piel de uso externo tiene una excelente acción inhibidora sobre la producción de melanina y también tiene una citotoxicidad extremadamente baja; por lo tanto, se puede mezclar adecuadamente en una preparación para la piel de uso externo como agente de blanqueamiento.

#### MEJOR MODO DE LLEVAR A CABO LA INVENCION

20 [0018] La preparación para la piel de uso externo de acuerdo con la presente invención comprende un compuesto de pirimidilpirazol que está representado por la siguiente fórmula (1):



25 [0019] En la fórmula (1), R1, R3, R4 y R6 son cada uno, independientemente, alquilo C<sub>1 a 3</sub>.

30 [0020] En la presente invención, el "alquilo C1 a 3" es un grupo hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo y un grupo ciclopropilo. El alquilo preferido incluye metilo y etilo, y siendo el alquilo particularmente preferido metilo.

[0021] R2 y R5 son cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1 a 3</sub>.

35 [0022] Un ejemplo del compuesto preferido como ingrediente activo para el agente de blanqueamiento de la presente invención son los compuestos en los que R1, R3, R4 y R6 son metilo.

[0023] Otro ejemplo del compuesto preferido como ingrediente activo para el agente de blanqueamiento de la presente invención son los compuestos en los que R2 y R5 son átomos de hidrógeno.

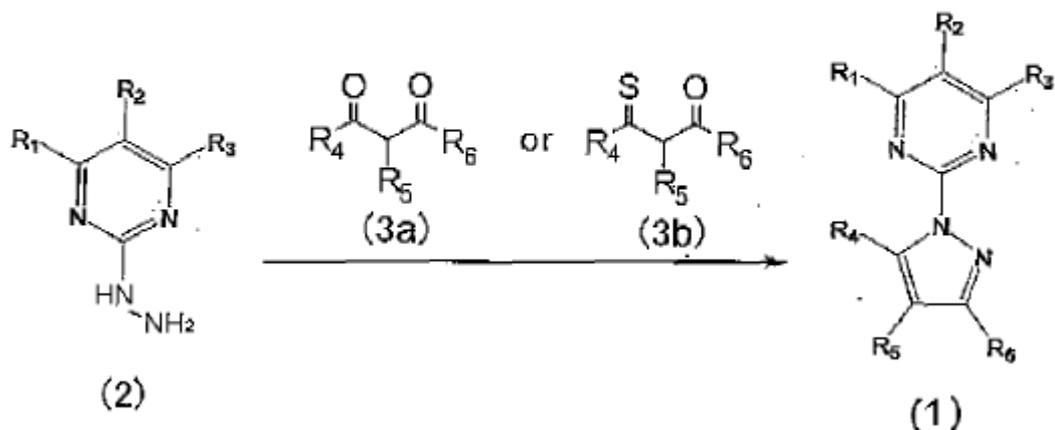
40 [0024] El compuesto de fórmula (1) se puede sintetizar mediante un procedimiento conocido o disponible comercialmente. A continuación, se describen ejemplos de síntesis representativos; sin embargo, la presente invención no está limitada a esto. Cuando la molécula tiene un grupo funcional que bloquea o puede bloquear una reacción, se usa preferiblemente un grupo protector apropiado para permitir que la reacción progrese de manera

eficiente. La utilización del grupo protector puede llevarse a cabo de acuerdo con, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuts.

[0025] Además, cuando está presente un isómero tal como un isómero conformacional, un isómero geométrico y un isómero óptico, se puede obtener un isómero puro o un isómero geométrico seleccionando apropiadamente una materia prima y una condición reactiva y realizando una operación de separación. En la presente invención, también se incluyen un isómero puro del compuesto de fórmula (1) así como una mezcla del mismo.

[0026] Un compuesto de la fórmula (1) puede ser obtenido mediante una reacción mostrada en el siguiente esquema 1.

### Esquema 1:

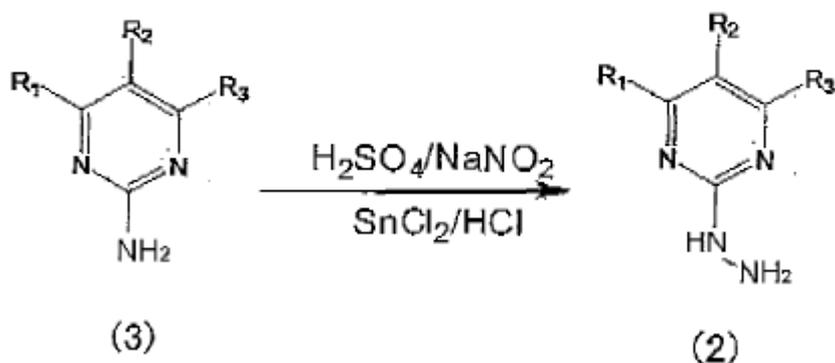


[0027] En el esquema 1, puede llevarse a cabo una reacción de un compuesto de hidracina (2) con un compuesto 1,3-dicarbonílico (3a) o un compuesto 1-sulfonyl-3-carbonilo (3b), por ejemplo, en un disolvente apropiado tal como metanol en presencia de un catalizador ácido tal como ácido clorhídrico o ácido acético, mientras se calienta según sea necesario. Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con, por ejemplo, un procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa sin examinar n° S62-404 (bibliografía de patente 4), Tetrahedron Lett., 45, 4265 (2004), Gazzetta Chemica Italiana, 93, 100 (1963), o similar.

[0028] El compuesto de hidracina (2) a usar como material de partida en el esquema 1 puede estar disponible comercialmente o sintetizarse mediante un procedimiento conocido.

[0029] Por ejemplo, mediante una reacción mostrada en el siguiente esquema 2 que usa un compuesto de amina (3) como material de partida, se puede obtener el compuesto de hidracina objetivo (2). Esta reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa sin examinar n° H8-208620.

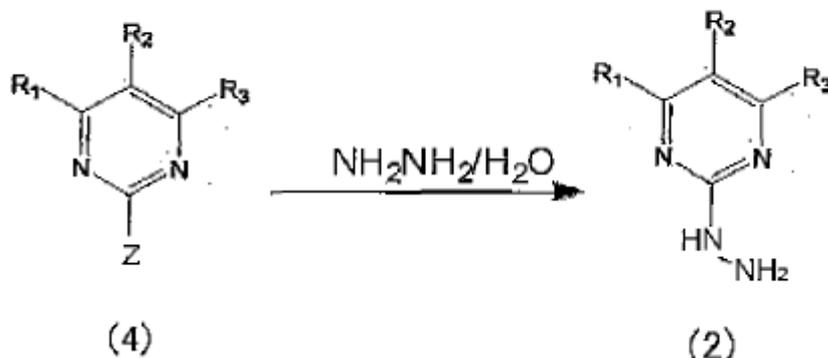
### Esquema 2:



[0030] Alternativamente, mediante una reacción mostrada en el siguiente esquema 3, el compuesto de hidracina objetivo (2) se puede obtener a partir de un compuesto de pirimidina (4) que tiene un grupo saliente Z (por ejemplo, un halógeno). Esta reacción se puede llevar a cabo según, por ejemplo, un procedimiento descrito en Chem.

Pharm. Bull., 17 (7), 1467 (1969), Chem. Pharm. Bull., 11 (11), 1382 (1963), Yakugaku Zasshi, 73, 635 (1953), o similares.

### Esquema 3:



**[0031]** Se pueden sintetizar otros compuestos usados en las reacciones mencionadas anteriormente combinando de forma apropiada procedimientos conocidos.

**[0032]** El compuesto de 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 una sal inorgánica tal como de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y de un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido maleico ácido, ácido fumárico, ácido succínico, ácido tartárico y ácido metano sulfónico.

**[0033]** El compuesto de la fórmula (1) tiene una excelente acción inhibitoria sobre la producción de melanina mientras que exhibe citotoxicidad extremadamente baja. Por lo tanto, el presente compuesto es útil como agente de blanqueamiento y se puede mezclar adecuadamente en diversas preparaciones de la piel de uso externo, particularmente una preparación para la piel de uso externo destinada a mejorar o prevenir manchas pigmentadas, pecas, falta de brillo de la piel y similares.

**[0034]** Cuando el compuesto de la fórmula (1), se mezcla en la preparación para la piel de uso externo como agente de blanqueamiento, la cantidad del compuesto es, en la cantidad total del agente externo, típicamente 0,0002% en peso o más, preferiblemente 0,002% en peso o más. Cuando es demasiado bajo, el efecto no puede ejercerse por completo. Aunque no se impone ninguna limitación en el límite superior, típicamente es 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 solo no se puede obtener un efecto notable razonablemente esperado de la cantidad aumentada, sino que también puede verse afectado el diseño y capacidad de uso de la formulación.

**[0035]** Aparte de la adición del compuesto de la fórmula (1), la preparación para la piel de uso externo según se usa de acuerdo con la presente invención se puede fabricar mediante un procedimiento ordinario.

**[0036]** Además del compuesto de fórmula (1), otros ingredientes normalmente utilizados en una preparación para la piel de uso externo tal como un producto cosmético y un producto farmacéutico se pueden añadir apropiadamente a la preparación para la piel de uso externo como se usa de acuerdo con la presente invención como sean necesarios en la medida en que el efecto de la presente invención no se vea negativamente afectado. Ejemplos de dicho ingrediente incluyen aceite, un humectante, un agente protector ultravioleta, un antioxidante, un agente quelante de iones metálicos, un agente tensioactivo, un conservante, un agente hidratante, una fragancia, agua, un alcohol, un espesante, un polvo, un colorante, un medicamento ordinario, y varios tipos de ingredientes medicinales.

**[0037]** Además, se pueden añadir apropiadamente otros agentes blanqueadores tales como vitamina C, ascorbilo fosfato de magnesio, ascorbilo glucósido, arbutina, ácido kójico, Rucinol, ácido elálgico, ácido tranexámico y ácido linoleico.

**[0038]** La preparación para la piel de uso externo de acuerdo con la presente invención es ampliamente aplicable en los campos de la cosmética. No se impone ninguna limitación particular sobre la forma de la preparación para la piel de uso externo, siempre que sea aplicable a la piel. Cualquier forma, tal como una solución, una emulsión, un sólido, un semisólido, un polvo, una dispersión de polvo, un líquido de dos fases separadas agua-aceite, un líquido de tres fases separadas agua-aceite-polvos, una pomada, un gel, un aerosol, una crema y una barra pueden ser aplicadas. Además, la preparación para la piel de uso externo puede proporcionarse en cualquier forma de uso, incluyendo un cosmético facial tal como una loción, una emulsión, una crema, una mascarilla, una esencia y un gel, y un cosmético de maquillaje como una base de maquillaje y un corrector.

**[0039]** A continuación, la presente invención se describirá adicionalmente con ejemplos específicos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a los mismos.

#### EJEMPLOS

**[0040]** Se realizó una prueba para la inhibición de la producción de melanina mediante los compuestos de la fórmula (1). El procedimiento de prueba es el siguiente.

Prueba de inhibición de producción de melanina

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

**[0041]** Se inocularon células de melanoma de ratón B16 en una placa de seis pocillos a 100.000 células / pocillo. Al día siguiente, se agregaron soluciones de sustancias de prueba (disolvente: DMSO).

(2) Prueba de proliferación celular

**[0042]** Tres días después de añadir la solución de sustancia de prueba, el medio se eliminó mediante aspiración. Luego se añadió 1 ml de medio EMEM que contenía 10% de solución de azul de Alamar, y se dejó reaccionar a 37° C. Después de 30 minutos, se transfirieron 100 µl de la mezcla de reacción a una placa de 96 pocillos y se midió la fluorescencia 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 del recuento de células, se calculó una relación del recuento de células (% de recuento de células) del grupo de sustancia de prueba añadida al grupo de sustancia de prueba ausente (grupo en el que solo se añadió el disolvente). Cuanto mayor es el porcentaje del recuento de células, menor es la citotoxicidad. Se determinó que un compuesto que tenía un porcentaje de células del 80% o mayor no era citotóxico, y que un compuesto que tenía un porcentaje de células de menor del 80% era citotóxico.

(3) Cuantificación de melanina

**[0043]** Las células después del ensayo de proliferación celular se lavaron con PBS tres veces, y luego se sometieron a lisis mediante la adición de 200 µl de NaOH 1M para medir una absorbancia a 475 nm. Utilizando el valor así medido como un valor relativo de la cantidad de melanina, se calculó una proporción de la cantidad de melanina (%) del grupo de sustancia de prueba añadida al grupo de sustancia de prueba ausente (grupo en el que solo se añadió el disolvente). Cuanto menor es la proporción de la cantidad de melanina, mayor es el efecto inhibidor de la producción de melanina. En las concentraciones finales de las sustancias de prueba para las que se determinó que el compuesto no era citotóxico, se proporcionó como concentración mínima la concentración final mínima de la sustancia de prueba a la que la proporción de la cantidad de melanina (%) era el 80% o menor se proporcionaba como concentración mínima para inhibición de producción de melanina (ppm). El efecto inhibitorio sobre la producción de melanina se evaluó de acuerdo con los siguientes criterios.

⊙: la concentración mínima para inhibición de la producción de melanina fue de 1 ppm o menor.

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

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

**[0044]** Los resultados de la prueba de inhibición de la producción de melanina usando los compuestos de la presente invención se muestran en la tabla 1.

**[0045]** Se reconoció que cualquiera de los compuestos mostrados en la tabla 1 tenía un efecto inhibidor sobre la producción de melanina, y la mayoría de ellos exhibió el efecto a una concentración tan extremadamente baja como 1 ppm o menor.

Tabla 1

Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	Efecto inhibidor producción de melanina
1	Me	H	Me	Me	H	Me	D
2#	Me	H	Me	Me	H	Me	D
3	Me	H	Me	Et	H	Et	D
4	Me	H	Me	Me	Me	Me	D
5	Me	Me	Me	Me	H	Me	D
#: Sal deHCL, Me:metilo, Et:etilo							

**[0046]** Las concentraciones mínimas a las que se mostró significativamente un efecto inhibidor sobre la producción de melanina en células B16 de melanoma se compararon entre los compuestos heterocíclicos de la presente invención y la arbutina, que se usa realmente en la práctica clínica en un intervalo del 0,1 al 30% en peso en una composición. Como ejemplos representativos, se muestran los resultados de los compuestos 1, 3 y 4.

Tabla 2

Compuesto prueba	Concentración mínima
(%) Arbutina	$5 \times 10^{-4}$
Compuesto 1	$1 \times 10^{-6}$
Compuesto 3	$3 \times 10^{-6}$
Compuesto 4	$3 \times 10^{-6}$

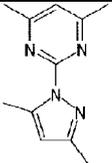
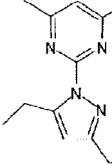
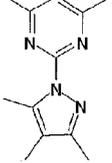
[0047] Como se muestra en la tabla 2 anterior, los compuestos de la presente invención exhibieron un efecto inhibitor sobre la producción de melanina en células B16 de melanoma a una concentración de aproximadamente 1/170 a 1/500 de arbutina. Por lo tanto, se entiende que los compuestos de la presente invención exhiben el efecto a una concentración muy baja en comparación con la arbutina.

[0048] A continuación, se mostrarán ejemplos representativos de síntesis de los compuestos heterocíclicos usados para el agente de blanqueamiento de la presente invención. Se pueden obtener diversos compuestos heterocíclicos llevando a cabo una reacción de acuerdo con los ejemplos de síntesis descritos a continuación usando una materia prima correspondiente.

#### Ejemplo de síntesis 1 - Síntesis de compuestos de pirimidilpirazol

[0049] En un matraz de recuperación de 100 ml se añadieron un compuesto de hidrazina (materia prima A, 9,25 mmol), un compuesto de 1,3-dicarbonílico (materia prima B, 9,25 mmol), agua de intercambio iónico (3,0 ml) y ácido acético (3,0 ml) y se sometieron a reflujo durante una hora. Una vez completada la reacción, se añadió una solución acuosa al 10% de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 10 o más. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada una vez y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano : acetato de etilo = 10 : 1) para dar cada uno de los compuestos de pirimidilpirazol mostrados en la tabla 3.

Tabla 3

Nº	Estructura	Materia prima A	Materia prima B	NMR	Rendimiento
1		(4,6-Dimetilpirimidin-2-il)hidracina	Acetilacetona	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.34(3H, s), 2.53(6H, s), 2.64(3H, s), 6.01 (1H, s), 6.88(1H, s)	58%
3		(4,6-Dimetilpirimidina-2-il)hidracina	3,5-Heptanodiona	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,22-1.30(6H, m), 2.53(6H, s), 2.75(2H, q), 3.13(2H, q), 6.10(1H, s), 6.88(1H, s)	79%
4		(4,6-Dimetilpirimidina-2-il)hidracina	3-Metil-2,4-pentanodiona	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.97(3H, s), 2.29(3H, s), 2.52(6H, s), 2.65(3H, s), 6.85(1H, s)	39%

#### Ejemplo de síntesis 2 - Síntesis de 2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-4,6-dimetil pirimidina hidrocloreto (compuesto 2)

[0050] En un matraz de recuperación de 50 ml, se añadieron 2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-4,6-dimetilpirimidina (compuesto 1) (1,00 g, 4,94 mmoles) y metanol (4,94 ml). Se añadió ácido clorhídrico 1,0 N (4,94 ml) a la mezcla gota a gota a temperatura ambiente y luego se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida, y el sólido resultante se recristalizó en un disolvente mixto de etanol y acetato de etilo para dar 0,93 g de 2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)-4,6-dimetilpirimidina hidrocloreto (compuesto 2) (rendimiento del 79%).

1H-RMN (DMSO-d6): 2,21 (3H, s), 2,47 (6H, s), 2,55 (3H, s), 6,15 (1H, s), 7,15 (1H, s), 7,20 (1H, s) .

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

5 **[0051]** En un matraz de recuperación de 100 ml, se añadieron nitrato de 1-amidino-3,5-dimetilpirazol (1,00 g, 4,97 mmoles), 3-metil-2,4-pentandiona (0,60 g, 5,22 mmoles), carbonato de potasio (1,37 g, 9,94 mmol) y metanol (6,63 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, y luego se calentó a reflujo durante 6 horas. Una vez completada la reacción, el sólido se eliminó por filtración y el residuo se extrajo con acetato de etilo una vez. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada una vez y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo : hexano = 1: 1, y luego cloroformo) para dar 0,10 g de 2- (3,5-dimetilpirazol-1-il)-4,5,6-trimetilpirimidina (compuesto 5) (rendimiento 9%). 1H-NMR (DMSO-d6): 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,46 (6 H, s), 2,49 (3 H, s), 6,06 (1 H, s).

10  
15 **[0052]** A continuación, se muestran ejemplos de formulación de la preparación para la piel de uso externo según se usa de acuerdo con la presente invención. En cada ejemplo de formulación, se pueden usar uno o más compuestos de la presente invención. Cualquiera de las preparaciones para la piel de uso externo mostradas en los ejemplos de formulación a continuación, ejercen un efecto blanqueador debido a la adición del compuesto de la presente invención.

20 Ejemplo formulación 1 – Crema  
(Formulación)

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

35 (Procedimiento de fabricación)

**[0053]** El propilenglicol y la potasa cáustica se disolvieron en agua de intercambio iónico, y la mezcla resultante se calentó y mantuvo a 70° C (fase acuosa). Otros componentes se mezclaron y fundieron por calor y se mantuvieron a 40 70° C (fase 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 algún tiempo para permitir que continuara la reacción. Posteriormente, la mezcla se emulsionó homogéneamente mediante un homo mezclador, y se enfrió a 30° C mientras se agitaba a fondo.

45 Ejemplo de formulación 2 - Crema

(Formulación)	% en peso
Ácido esteárico	5,0
Monoesterarato de sorbitan	2,5
50 Polioxietileno (20) Monoesterarato de sorbitan	1,5
Arbutina	7,0
(Continuación)	
Bisulfito de sodio	0,03
Propilenglicol	10,0
55 Compuesto de la presente invención	0,05
Gliceril trioctanoato	10,0
Escualeno	5,0
Octil <i>p</i> -dimetilaminobenzoato	3,0
Etilenodiaminatetraacetato disódico	0,01
60 Etilparabeno	0,3
Fragancia	q.s.
Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de fabricación)

5 **[0054]** Se disolvieron propilenglicol y etilendiaminotetraacetato disódico en agua de intercambio iónico y la mezcla resultante se mantuvo a 70° C (fase acuosa). Otros componentes se mezclaron y fundieron por calor y se mantuvieron a 70° C (fase oleosa). La fase oleosa se añadió gradualmente a la fase acuosa. La mezcla se emulsionó previamente a 70° C, se emulsionó homogéneamente mediante un homo mezclador, y luego se enfrió a 30° C mientras se agitaba a fondo.

10 Ejemplo de formulación 3 - Crema

	(Formulación)	% en peso
	Parafina sólida	5,0
15	Cera de abeja	10,0
	Vaselina	15,0
	Parafina líquida	41,0
	Monoestearato de glicerilo	2,0
	POE (20) Monolaurato de sorbitan	2,0
20	Jabón en polvo	0,1
	Borax	0,2
	Compuesto de la presente invención	0,05
	Bisulfito de sodio	0,03
	Etilparabeno	0,3
25	Fragancia	q.s.
	Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de fabricación)

30 **[0055]** Se añadieron jabón en polvo y bórax al agua de intercambio iónico y se disolvieron bajo calentamiento, y la mezcla resultante se mantuvo a 70° C (fase acuosa). Otros componentes se mezclaron y fundieron por calor y se mantuvieron a 70° C (fase oleosa). Mientras se agitaba, la fase oleosa se añadió gradualmente a la fase acuosa para permitir que continuara la reacción. Una vez completada la reacción, la mezcla se emulsionó homogéneamente mediante un homo mezclador, y luego se enfrió a 30° C mientras se agitaba a fondo.

35

Ejemplo de formulación 4 - Loción lechosa

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

(Procedimiento de fabricación)

55 **[0056]** El polímero de carboxivinilo se disolvió en una pequeña cantidad de agua de intercambio iónico (fase A). Se añadieron polietilenglicol 1500 y trietanolamina al agua de intercambio iónico restante y se disolvieron bajo calentamiento, y la mezcla resultante se mantuvo a 70° C (fase acuosa). Otros componentes se mezclaron y fundieron por calor y se mantuvieron a 70° C (fase oleosa). La fase oleosa se añadió a la fase acuosa y se emulsionó preliminarmente. Después de la adición de la fase A, la mezcla resultante se emulsionó homogéneamente mediante un homo mezclador y luego se enfrió a 30° C mientras se agitaba a fondo.

60

Ejemplo de formulación 5 – Loción lechosa

	(Formulación)	% en peso
5	Cera microcristalina	1,0
	Cera de abeja	2,0
	Lanolina	20,0
	Parafina líquida	10,0
	Escualano	5,0
10	Sorbitan sesquioleato	4,0
	POE (20) sorbitan monooleato	1,0
	Propilenglicol	7,0
	Compuesto de la presente invención	1,0
	Bisulfito de sodio	0,01
15	Etilparabeno	0,3
	Fragancia	q.s.
	Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de fabricación)

20 **[0057]** Se añadió propilenglicol al agua de intercambio iónico, y la mezcla resultante se calentó y mantuvo a 70° C (fase acuosa). Otros componentes se mezclaron y fundieron por calor y se mantuvieron a 70° C (fase oleosa). Mientras se agitaba la fase oleosa, la fase acuosa se añadió gradualmente a la fase oleosa. La mezcla resultante se emulsionó homogéneamente mediante un homo mezclador y luego se enfrió a 30° C

25 mientras se agitaba a fondo.

Ejemplo de formulación 6 - Gelatina

	(Formulación)	% en peso
30	Etanol 95%	10,0
	Dipropilenglicol	15,0
	POE (50) oleilo eter	2,0
	Polímero de carboxivinilo	1,0
35	Sosa cáustica	0,15
	L-arginina	0,1
	Compuesto de la presente invención	5,0
	2-hidroxi-4-metoxibenzofenona sulfonato sódico	0,05
	Dihidrato de etilendiaminatetraacetato trisódico	0,05
40	Metilparabeno	0,2
	Fragancia	q.s.
	Agua de intercambio iónico	equilibrio

(Procedimiento de fabricación)

45 **[0058]** El polímero de carboxivinilo se disolvió homogéneamente en agua de intercambio iónico. Por separado, el compuesto de la presente invención y el oleilo éter POE (50) se disolvieron en etanol al 95% y luego se añadieron 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.

50

Ejemplo de formulación 7 – Esencia

	(Formulación)	% en peso
55	(Fase A)	
	Alcohol etílico (95%)	10,0
	POE (20) octildodecanol	1,0
	Pantotenilo etil eter	0,1
	Compuesto de la invención	2,0
60	Metilparabeno	0,15
	(Fase B)	
	Hidróxido de potasio	0,1
	(Fase C)	
	Glicerol	5,0
65	Dipropilenglicol	10,0

(continuación)

	Bisulfito de sodio	0,03
	Polímero de carboxivinilo	0,2
5	Agua destilada	equilibrio

(Procedimiento de fabricación)

10 **[0059]** Tanto la fase A como la fase C se disolvieron homogéneamente y la fase A se añadió a la fase C para disolverla. Después de la adición de la fase B, la mezcla resultante se envasó en un recipiente.

Ejemplo de formulación 8 – Mascarilla

15	(Formulación)	% en peso
	(Fase A)	
	Dipropilenglicol	5,0
	POE (60) aceite ricino hidrogenado	5,0
	(Fase B)	
20	Compuesto de la presente invención	0,05
	Aceite de oliva	5,0
	Tocoferol acetato	0,2
	Etilparabeno	0,2
	Fragancia	0,2
25	(Fase C)	
	Bisulfito de sodio	0,03
	Alcohol de polivinilo	
	(grado de saponificación de 90 y grado de polimerización de 2,000)	13,0
	Etanol	7,0
30	Agua destilada	equilibrio

(Procedimiento de fabricación)

35 **[0060]** Cada una de las fases A, B y C se disolvió homogéneamente y la fase B se añadió a la fase A para su disolución. Después de la adición de la fase C, la mezcla resultante se envasó en un recipiente.

Ejemplo de formulación 9 - Maquillaje sólido

40	(Formulación)	% en peso
	Talco	43,1
	Caolín	15,0
	Sericita	10,0
	Óxido de cinc	7,0
45	Dióxido de titanio	3,8
	Óxido de hierro amarillo	2,9
	Óxido de hierro negro	0,2
	Escualano	8,0
	Ácido isosteárico	4,0
50	POE monoleato de sorbitan	3,0
	Octanoato de isocetil	2,0
	Compuesto de la invención	0,5
	Conservante	q.s.
	Fragancia	q.s.

55 (Procedimiento de fabricación)

60 **[0061]** Los componentes pulverulentos desde el talco al óxido de hierro negro mostrados anteriormente se mezclaron completamente mediante un mezclador. A esta mezcla se añadieron componentes oleosos desde el escualano al octanoato de isocetilo mostrados anteriormente, el compuesto de la presente invención, el conservante y la fragancia. La mezcla resultante se amasó minuciosamente, se envasa en un recipiente y luego se conformó.

Ejemplo 10 de formulación – Emulsión de base maquillaje (tipo crema)

65	(Formulación)	% en peso
----	---------------	-----------

(continuación)

	(Parte en polvo)	
	Dióxido de titanio	10,3
5	Sericita	5,4
	Caolín	3,0
	Óxido de hierro amarillo	0,8
	Óxido de hierro rojo	0,3
	Óxido de hierro negro	0,2
10	(Fase oleosa)	
	Decametilciclopentasiloxano	11,5
	Parafina líquida	4,5
	Polioxietileno-modificado dimetilpolisiloxano	4,0
	Compuesto de la presente invención	0,5
15	(Fase acuosa)	
	Agua destilada	50,0
	1,3-Butilen glicol	4,5
	Sesquioleato de sorbitan	3,0
	Conservante	q.s.
20	Fragancia	q.s.

(Procedimiento de fabricación)

25 **[0062]** La fase acuosa se agitó bajo calentamiento y luego se añadió la parte en polvo, que se había mezclado y pulverizado por completo. La mezcla se trató con un homo mezclador y luego se añadió la fase oleosa, que se había mezclado bajo calentamiento. La mezcla se trató con un homo mezclador y luego se añadió fragancia mientras se agitaba. La mezcla así obtenida se enfrió a temperatura ambiente.

Ejemplo 11 de formulación – Loción

30		% en peso
	(1) Compuesto de la invención	0,05
35	(2) Ácido aspártico	1,0
	(3) Acetato de tocoferol	0,01
	(4) Glicerol	4,0
	(5) 1,3-Butileno glicol	4,0
	(6) Etanol	8,0
40	(7) POE (60) aceite de ricino hidrogenado	0,5
	(8) Metilparabeno	0,2
	(9) Ácido cítrico	0,05
	(10) Citrato de sodio	0,1
	(11) Fragancia	0,05
45	(12) Agua destilada	equilibrio

(Procedimiento de fabricación)

50 **[0063]** (2), (4), (5), (9) y (10) se disolvieron en (12) para proporcionar una solución en agua destilada. Separadamente, (1), (3), (7), (8) y (11) se disolvieron en (6), y la mezcla resultante se añadió a la solución de agua destilada antes mencionada para disolverla. La mezcla así obtenida se filtró para proporcionar una loción.

Ejemplo de formulación 12 - Loción

55	A: Fase alcohólica	% en peso
	Etanol	5,0
	POE eter oleilo	2,0
	2-Etilhexil-p-dimetilaminobenzoato	0,18
60	Compuesto de la presente invención	0,1
	Fragancia	0,05
	B: Fase acuosa	
	1,3-Butilen glicol	9,5
	2-O-Etil ácido ascórbico	0,5
65	Pirrolidonacarboxilato de sodio	0,5
	Extracto de suero de leche	5,0

(continuación)

	Nicotinamida	0,3
	Glicerol	5,0
5	Hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina	1,0
	Hidroxietilendiamina triacetato trisódico	1,0
	Lisina	0,05
	Ácido tranexámico	1,0
10	Agua destilada	equilibrio

(Procedimiento de fabricación)

**[0064]** Se añadió la fase alcohólica A a la fase acuosa B y se disolvieron para proporcionar una loción.

15 Ejemplo de ejemplo 13 – Crema (blanqueadora)

		% en peso
	Trans-4-(trans-aminometilciclohexanocarbonil) aminometilciclohexanocarboxílico ácido hidrocloreídico	1,0
20	Potasio 4-metoxisalicilato	1,0
	3-O-Etil ácido ascórbico	1,0
	Ácido linoléico	0,3
	Lipoato de sodio	1,0
	Compuesto de la presente invención	3,0
25	Coencima Q10 (CoQ10)	0,03
	Vaselina	2,0
	Dimetilpo lisiloxano	2,0
	Etanol	5,0
	Álcohol de behenilo	0,5
30	Alcohol de batilo	0,2
	Glicerol	7,0
	1,3-Butilen glicol	5,0
	Polietileno glicol 20000	0,5
	Aceite de jojoba	3,0
35	Escualano	2,0
	Fitosteril hidroxistearato	0,5
	Pentaeritritol tetra(2-etilhexanoato)	1,0
	Polioxietileno aceite de ricino hidrogenado	1,0
	Hidróxido de potasio	0,1
40	Pirosulfito de sodio	0,01
	Hexametáfosfato de sodio	0,05
	Estearil glicirretínato	0,1
	Pantotenil etil eter	0,1
	Arbutina	7,0
45	Ácido tranexámico	2,0
	Acetato de tocoferol	0,1
	Hialuronato de sodio	0,05
	p-hidroxibenzoato ester	q.s.
	Edetato trisódico	0,05
50	4-t-Butil-4'-metoxidibenzoilmetano	0,1
	Gliceril diparametoxicinnamato mono-2-etilhexanoato	0,1
	Óxido de hierro amarillo	q.s.
	Goma de xantano	0,1
	Polímero de carboxivinilo	0,2
55	Agua destilada	equilibrio

Ejemplo de formulación 14 – crema bifásica (protector solar)

60		% en peso
	Ácido tranexámico	2,0
	Potasio 4-metoxisalicilato	1,0
	Compuesto de la invención	0,03
65	Dimetilpo lisiloxano	5,0
	Decametilciclopentasiloxano	25,0

## ES 2 655 305 T3

(continuación)

	Trimetilsiloxisilicato	5,0
	Copolímero de polioxietileno/metilpolisiloxano	2,0
5	Dipropilenglicol	5,0
	Dextrina palmitato- recubierto de partícula fina de óxido de cinc (60 nm)	15,0
	Glicirricinato dipotásico	0,02
	Glutaciona	1,0
10	Tiotaurina	0,05
	Extracto de <i>Sophora flavescens</i>	1,0
	Parabeno	q.s.
	Fenoxietanol	q.s.
	Edetate trisódico	q.s.
15	2-Etilhexil p-metoxicinnamato	7,5
	Hectorita de dimetildiesarilamonio	0,5
	Polvo esférico de poli(alquil acrilato)	5,0
	Butileilpropanodiol	0,5
	Agua destilada	equilibrio
20	Fragancia	q.s.

### Ejemplo de formulación 15 – Gel (blanqueamiento)

		% en peso
25	Potasio 4-metoxisalicilato	0,1
	Rucinol	0,3
	Ácido dihidrolipoico	1,0
	<i>Lamium album var. barbatum</i>	0,1
30	Dimetilpolisiloxano	5,0
	Glicerol	2,0
	1,3-Butilen glicol	5,0
	Polietileno glicol 1500	3,0
	Polietileno glicol 20000	3,0
35	Octanoato de cetilo	3,0
	Ácido cítrico	0,01
	Citrato sódico	0,1
	Hexametafosfato de sodio	0,1
	Compuesto de la presente invención	1,0
40	Glicirricinato dipotásico	0,1
	Ascorbil glucosido	2,0
	Acetato de tocoferol	0,1
	Extracto de <i>Scutellaria baicalensis</i>	0,1
	Extracto de <i>Saxifraga stolonifera</i>	0,1
45	Edetate trisódico	0,1
	Coma de xantano	0,3
	Ácido acrílico/copolímero de alquil metacrilato (Pemulen TR-2)	0,05
	Polvoo Agar	1,5
50	Fenoxietanol	q.s.
	Dibutilhidroxitolueno	q.s.
	Agua destilada	equilibrio

### Ejemplo de formulación 16 – mascarilla (hidratante)

		% en peso
55	Hidrocloruro de metilamida de ácido trans-4-aminometilciclohexanocarboxílico	10,0
	Dihidro lipoamida	1,0
60	Extracto de fruta Rosa multiflora	0,1
	Etanol	10,0
	1,3-butilenglicol	6,0
	Polietilenglicol 4000	2,0
	Aceite de oliva	1,0
65	Aceite de nuez de macadamia	1,0
	Fitosteril hidroxiestearato	0,05

(continuación)

	Ácido láctico	0,05
	Lactato de sodio	0,1
5	L-ascorbil sulfato disódico	0,1
	Compuesto de la presente invención	0,5
	Fosfato de potasio 2-L-ascorbilo $\alpha$ -tocoferilo	0,1
	Vitamina E acetato	0,1
	Colágeno de pescado	0,1
10	Condroitín sulfato de sodio	0,1
	Carboximetil celulosa sódica	0,2
	Alcohol polivinílico	12,0
	p-Hidroxibenzoato	q.s.
	Agua destilada	equilibrio
15	Fragancia	q.s.

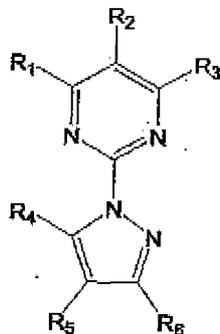
Ejemplo de formulación 17 Loción (hidratante)

		% en peso
20	Ácido tranexámico	1,0
	Potasio 4-metoxisalicilato	1,0
	Ácido lipoico	10,0
	<i>Hamamelis</i>	0,1
	Óxido de zinc recubierto con sílice	0,1
25	Hipotaurina	0,1
	Extracto de <i>Sophora flavescens</i>	0,1
	Extracto de melocotón kernel	0,1
	Extracto de brote de haya	0,1
	Retinol	0,1
30	Compuesto de la presente invención	0,01
	Alcohol etílico	5,0
	Glicerol	1,0
	1,3-butilenglicol	5,0
	Polioxietileno polioxipropileno deciltetradecil éter	0,2
35	Hexametáfosfato de sodio	0,03
	Trimetilglicina	1,0
	Poliaspartato de sodio	0,1
	Fosfato de potasio 2-L-ascorbilo $\alpha$ -tocoferilo	0,1
	Tiotaurina	0,1
40	Extracto de té verde	0,1
	Extracto de menta	0,1
	Extracto de raíz de iris	1,0
	EDTA trisódico	0,1
	Polímero de carboxivinilo	0,05
45	Hidróxido de potasio	0,02
	Fenoxietanol	q.s.
	Agua purificada	equilibrio
	Fragancia	q.s.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición cosmética para la piel de uso externo que comprende un compuesto de pirimidilpirazol representado por la formula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

5



(1)

en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> son cada uno independientemente alquilo C1 a 3; y siendo R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> independientemente cada uno un átomo de hidrógeno o alquilo C1 a 3

10

2. Composición de la reivindicación 1, en la que R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> son átomos de hidrógeno.

3. Composición de la reivindicación 1 o 2, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>6</sub> son metilo.

### 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]
- WO 2006100212 A [0009]
- JP S54117029 B [0009]
- JP S54147921 B [0009]
- JP 562404 A [0009]
- JP S4219593 B [0009]
- JP S62404 A [0027]
- JP H8208620 B [0029]

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

- *Tetrahedron Lett.*, 2004, vol. 45, 4265 [0027]
- *Gazzetta Chimica Italiana*, 1963, vol. 93, 100 [0027]
- *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 17 (7), 1467 [0030]
- *Chem. Pharm. Bull.*, 1963, vol. 11 (11), 1382 [0030]
- *Yakugaku Zasshi*, 1953, vol. 73, 635 [0030]