

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 946**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 69/732</b>	(2006.01)	<b>C07D 307/33</b>	(2006.01)
<b>C07C 235/34</b>	(2006.01)	<b>A61K 8/49</b>	(2006.01)
<b>A61Q 19/02</b>	(2006.01)		
<b>C07D 209/40</b>	(2006.01)		
<b>C07D 211/68</b>	(2006.01)		
<b>C07D 265/30</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/42</b>	(2006.01)		
<b>A61K 8/44</b>	(2006.01)		
<b>C07D 313/08</b>	(2006.01)		
<b>C07C 323/59</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2013 PCT/EP2013/062623**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13189930**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2013 E 13729385 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2861555**

54 Título: **Procedimiento para despigmentar materiales queratínicos usando nuevos compuestos basados en resorcinol**

30 Prioridad:

**19.06.2012 FR 1255752**

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

**05.12.2018**

73 Titular/es:

**L'ORÉAL (100.0%)  
14, rue Royale  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**MARAT, XAVIER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 692 946 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

Procedimiento para despigmentar materiales queratínicos usando nuevos compuestos basados en resorcinol

La presente invención se refiere a nuevos compuestos basados en resorcinol y a un procedimiento de tratamiento cosmético, en particular para despigmentar y/o blanquear la piel, empleando este compuesto.

5 En diferentes períodos de sus vidas, algunas personas observan la aparición en la piel y más especialmente en las manos y la cara de manchas más oscuras y/o con más color que dan a la piel una apariencia heterogénea. Estas manchas se deben en particular a una alta concentración de melanina en los queratinocitos situados en la superficie de la piel.

10 El uso de sustancias despigmentantes tópicas inofensivas que sean altamente eficaces se busca muy particularmente con vistas a tratar manchas de pigmento.

15 El mecanismo de formación de la pigmentación de la piel, es decir la formación de melanina, es particularmente complejo e implica, esquemáticamente, las siguientes etapas principales:

20 Tirosina ---> Dopa ---> Dopaquinona ---> Dopacromo ---> Melanina  
Tirosinasa (monofenol dihidroxil fenilalanina: oxígeno oxidoreductasa EC 1.14.18.1) es la enzima esencial implicada en esta secuencia de reacciones. En particular, cataliza la reacción de conversión de tirosina para dar dopa (dihidroxifenilalanina), en virtud de su actividad de hidroxilasa, y la reacción de conversión de dopa para dar dopaquinona, en virtud de su actividad de oxidasa. Esta tirosinasa solamente actúa cuando está en el estado de maduración bajo el efecto de ciertos factores biológicos.

25 Una sustancia es reconocida como despigmentante si actúa directamente sobre la vitalidad de los melanocitos epidérmicos donde tiene lugar la melanogénesis y/o si interfiere con una de las etapas de la biosíntesis de melanina, bien al inhibir una de las enzimas implicadas en la melanogénesis o bien al ser insertada como un análogo estructural de uno de los compuestos químicos en la secuencia para la síntesis de melanina, secuencia que a continuación se puede bloquear y así asegurar la despigmentación.

30 La arbutina y el ácido kójico se conocen como agentes para despigmentar la piel. Se sabe que los derivados de resorcinol sustituidos con alquilo en 3 son útiles como cosméticos blanqueadores (véanse los documentos JP11255639 y JP11255638). Se han buscado sustancias que tengan una acción despigmentante eficaz, en particular superior a la de la arbutina y el ácido kójico.

35 A este respecto, la compañía solicitante ha descubierto, sorprendente e inesperadamente, que algunos compuestos basados en resorcinol muestran buena actividad despigmentante, incluso a una baja concentración.

Una materia de la invención es así nuevos compuestos de fórmula (I) según se definen posteriormente.

40 Otra materia de la invención es una composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula (I) según se define posteriormente.

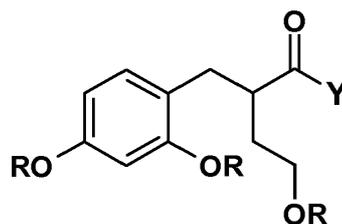
Otra materia de la invención es un procedimiento no terapéutico para despigmentar, aclarar y/o blanquear materiales queratínicos, en particular la piel, que comprende la aplicación de la composición descrita anteriormente.

45 La invención también se refiere al uso cosmético no terapéutico de un compuesto de fórmula (I) como un agente para blanquear, aclarar y/o despigmentar materiales queratínicos, en particular la piel.

50 Los compuestos según la invención hacen posible despigmentar y/o aclarar, de hecho, incluso blanquear, eficazmente piel humana. En particular, están destinados a ser aplicados a la piel de individuos que exhiban manchas de pigmentación parduscas o manchas debidas a envejecimiento o a la piel de individuos que deseen combatir la aparición de un color pardusco que se origina a partir de melanogénesis.

55 También hacen posible despigmentar y/o aclarar pelo corporal, las pestañas o el cabello, y también los labios y/o las uñas.

Los nuevos compuestos según la invención corresponden así a la fórmula (I) posterior:



(I)

en la que:

- R indica un átomo de hidrógeno;
- Y indica un radical elegido de OR' y NAR";

5 • R' indica un radical elegido de:

a) -H;

b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C20 o insaturado C2-C20 o ramificado C3-C20 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O, -CO- o una combinación de los mismos tal como -NHCO- o -NHCONH-, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos de:

10

i) -OR5

ii) -SR5

iii) -NR6R7

iv) -CONHR6

15

v) -CONR6R7

vi) -COOR6

vii) -NHCONHR6

viii) -C(O)-alquilo(C1-C4)

20 ix) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

x) un heterociclo de 5 a 8 miembros no aromático saturado o insaturado, que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8 o alquilo C1-C4; siendo posiblemente uno de los miembros del anillo un grupo carbonilo;

25 c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales elegidos de grupos alcoxi C1-C8 y alquilo C1-C8;

eligiéndose R5 de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8;

30 eligiéndose R6 y R7, que pueden ser idénticos o diferentes, de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8; un grupo alquil(C1-C4)- (hetero)-arilo(C6) que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, especialmente un grupo bencilo;

formando posiblemente R6 y R7, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10;

5 A indica un radical elegido de:

a) -H;

10 b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C20 o insaturado C2-C20 o ramificado C3-C20 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O, -CO- o una combinación de los mismos tal como -NHCO- o -NHCONH-, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos de:

i) -OR15

ii) -SR15

iii) -NR16R17

iv) -CONHR16

15 v) -CONR16R17

vi) -COOR16

vii) -NHCONHR16

viii) -C(O)-alquilo(C1-C4)

20 ix) un grupo (hetero)-arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

x) un heterociclo de 5 a 8 miembros no aromático saturado o insaturado, que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8 o alquilo C1-C4; siendo posiblemente uno de los miembros del anillo un grupo carbonilo;

25 c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales elegidos de grupos alcoxi C1-C8 y alquilo C1-C8;

xi) -NH-C=NH(NH<sub>2</sub>) (grupo guanidino)

d) -NR12R13;

e) -OR14;

30 f) -C(O)NHR14;

g) C(O)-alquilo(C1-C10)

indicando R12 y R13, que pueden ser idénticos o diferentes, un radical elegido de:

a) -H;

35 b) un grupo alquilo saturado lineal C1-C10 o insaturado C2-C10 o ramificado C3-C10 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O, -CO- o una combinación de los mismos tal como -NHCO- o -NHCONH-, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de -OR5;

5 c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8; formando posiblemente R12 y R13, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10 que contiene opcionalmente uno o más radicales elegidos de hidroxilo y alcoxi C1-C4;

indicando R14 un radical elegido de:

a) -H;

10 b) un grupo alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o cíclico C3-C8, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de:

i) -COOR16;

ii) un radical (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

15 c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

eligiéndose R15 de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8;

20 eligiéndose R16 y R17, que pueden ser idénticos o diferentes, de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8; un grupo alquil(C1-C4)-(hetero)arilo(C6) que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, especialmente un grupo bencilo; un radical acetilo

25 formando posiblemente R16 y R17, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10;

R" indica un radical elegido de:

a) -H;

30 b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C20 o insaturado C2-C20 o ramificado C3-C20 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O, -CO- o una combinación de los mismos tal como -NHCO- o -NHCONH-, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos de:

i) -OR25

35 ii) -SR25

iii) -NR26R27

iv) -CONHR26

v) -CONR26R27

vi) -COOR26

40 vii) -NHCONHR26

viii) -C(O)-alquilo(C1-C4)

ix) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

5 x) un heterociclo de 5 a 8 miembros no aromático saturado o insaturado, que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8 o alquilo C1-C4; siendo posiblemente uno de los miembros del anillo un grupo carbonilo;

c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales elegidos de grupos alcoxi C1-C8 y alquilo C1-C8;

10 eligiéndose R25 de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8;

15 eligiéndose R26 y R27, que pueden ser idénticos o diferentes, de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8; un grupo alquil(C1-C4)-(hetero)arilo(C6) que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, especialmente un grupo bencilo; formando posiblemente R26 y R27, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10;

20 entendiéndose que A y R" pueden formar, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10 o hidroxialquilo C1-C10 o CO2T, indicando T un átomo de hidrógeno o un radical alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10,

25 y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos, los isómeros ópticos de los mismos y las mezclas racémicas de los mismos, solos o como una mezcla.

30 Cuando un radical (1) puede estar sustituido con uno o más radicales (2) como los especificados previamente, preferentemente, dicho radical (1) puede estar sustituido con de 1 a 3 radicales (2) como los especificados previamente.

35 Cuando un radical cíclico (1') contiene opcionalmente uno o más heteroátomos o grupos como los especificados previamente, preferentemente, dicho radical cíclico (1') contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos o grupos como los especificados previamente.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) comprenden sales atóxicas convencionales de dichos compuestos, tales como las formadas a partir de un ácido o una base.

Se puede hacer mención, como sales del compuesto de fórmula (I) (cuando comprende un átomo de nitrógeno cuaternizable), a:

40 a) las sales obtenidas mediante la adición del compuesto (I) a un ácido mineral, elegido en particular de ácido clorhídrico, bórico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, carbónico, fosfórico o tetrafluorobórico;

b) o las sales obtenidas mediante la adición del compuesto (I) a un ácido orgánico, elegido en particular de ácido acético, propiónico, succínico, fumárico, láctico, glicólico, cítrico, glucónico, salicílico, tartárico, tereftálico, metilsulfónico, etilsulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico o trifílico.

45 También se puede hacer mención a las sales obtenidas mediante la adición del compuesto de fórmula (I) (cuando comprende un grupo ácido) a una base mineral, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido amónico, hidróxido magnésico, hidróxido de litio y los carbonatos o hidrogenocarbonatos de sodio, de potasio o de calcio, por ejemplo; o a una base orgánica, tal como una alquilamina primaria, secundaria o terciaria, por ejemplo trietilamina o butilamina. Esta alquilamina primaria, secundaria o terciaria puede contener uno o más átomos de nitrógeno y/u oxígeno y puede contener así, por ejemplo, uno o más grupos funcionales alcohol; se puede hacer mención en particular a 2-amino-2-metilpropanol, etanolamina, trietanolamina, 2-(dimetilamino)propanol, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol o 3-(dimetilamino)propilamina.

55 También se puede hacer mención a las sales de aminoácidos, tales como, por ejemplo, lisina, arginina, guanidina, ácido glutámico o ácido aspártico.

Ventajosamente, las sales del compuesto de fórmula (I) (cuando comprende un grupo ácido) se pueden elegir de sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sales sódicas, potásicas, cálcicas o magnésicas; o amónicas.

- 5 Ventajosamente, las sales del compuesto de fórmula (I) (cuando comprende un átomo de nitrógeno cuaternizable) se puede elegir de haluros, tales como cloruro o bromuro, citrato, acetato, succinato, fosfato, lactato o tartrato.

Los solvatos aceptables de los compuestos descritos en la presente invención comprenden solvatos convencionales, tales como los formados durante la preparación de dichos compuestos debido a la presencia de disolventes. Se puede hacer mención, a modo de ejemplo, a los solvatos debidos a la presencia de agua o de alcoholes lineales o ramificados, tales como etanol o isopropanol.

Los isómeros ópticos son en particular enantiómeros y diastereoisómeros.

- 15 En el contexto de la presente invención:

un "grupo alquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" indica un grupo alquilo que comprende de x a y átomos de carbono. Tal grupo alquilo puede ser lineal y saturado y puede incluir típicamente de 1 a 20 átomos de carbono o también de 1 a 10 átomos de carbono. También puede ser lineal e insaturado y puede incluir típicamente de 2 a 20 átomos de carbono o también de 2 a 10 átomos de carbono. También puede ser ramificado y puede incluir típicamente de 3 a 20 átomos de carbono o también de 3 a 10 átomos de carbono. Un grupo alquilo también puede ser cíclico; entonces es un grupo cicloalquilo, que puede incluir típicamente de 3 a 8 átomos de carbono. En tal caso, está indicado en las reivindicaciones como "alquilo cíclico".

- 25 A menos que se indique otra cosa, un "grupo alquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" indica un grupo alquilo lineal y saturado que comprende de x a y átomos de carbono.

Preferentemente, los grupos alquilo lineales saturados o ramificados se pueden elegir de: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 2-etilhexilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo y eicosilo.

Más preferentemente, los grupos alquilo lineales saturados o ramificados se pueden elegir de: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 2-etilhexilo y octilo.

- 35 El grupo cicloalquilo se puede elegir de: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- Un "grupo alcoxi (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" indica un grupo lineal y si es apropiado ramificado de fórmula -O-alquilo(C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>) que puede incluir típicamente de 1 a 8 átomos de carbono o también de 1 a 4 átomos de carbono.

- 40 El grupo alcoxi se puede elegir de metoxi, etoxi, propoxi y butoxi y más particularmente puede ser un grupo metoxi.

- Un "grupo heterociclo no aromático saturado o insaturado" indica un grupo carbocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos o grupos elegidos de N, O, S y -C(O)-.

- 45 Un grupo heterociclo se puede elegir de piperidilo, morfolinilo, piperacinilo y pirrolidinilo. Preferentemente, es el anillo de piperidilo o morfolinilo.

- Un "grupo arilo" indica un grupo carbocíclico monocíclico o bicíclico insaturado o parcialmente insaturado que incluye de 5 a 12 átomos de carbono.

- 50 Los radicales arilo se pueden elegir de fenilo, naftilo, indenilo, fluorenilo y antraceno. Preferiblemente, es el grupo fenilo.

- Un "grupo heteroarilo" indica un grupo monocíclico o policíclico de 5 a 22 miembros, condensado o no condensado, que comprende de 1 a 6 heteroátomos elegidos de nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo del cual es aromático; preferentemente, un radical heteroarilo se elige de acridinilo, bencimidazolilo, benzobistiazolilo, benzopirazolilo, benzopiridacinilo, benzoquinolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, piridilo, tetrazolilo, dihidrotiazolilo, imidazopiridilo, imidazolilo, indolilo, isoquinolilo, naftimidazolilo, naftxazolilo, naftpirazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolopiridilo, fenacinilo, fenoxazolilo, piracinilo, pirazolilo, pirililo, pirazoiltriácilo, piridilo, piridinoimidazolilo, pirrolilo, quinolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolopiridilo, tiazoilimidazolilo, tiopirililo, triazolilo, xantilo y la sal amónica de los mismos.

El término "heterociclo de 5 a 8 miembros que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N y O" significa en particular, de un modo no limitativo, anillos de piperidina, morfolina, piperacina, imidazol y pirrolidina. Preferentemente, es un anillo de piperidina o morfolina.

## ES 2 692 946 T3

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) tienen los siguientes significados:

R indica un átomo de hidrógeno;

5 Y indica un radical elegido de OR' y NAR";

R' indica un radical elegido de:

a) -H;

10 b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C10 o insaturado C2-C10 o ramificado C10 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O, -CO- o una combinación de los mismos tal como -NHCO- o -NHCONH-, y/u opcionalmente substituido con uno o más grupos -OR15; eligiéndose R15 de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C4;

15 c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente substituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales elegidos de alcoxi C1-C8 y alquilo C1-C8;

A indica un radical elegido de:

a) -H;

20 b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C20 o insaturado C2-C20 o ramificado C3-C20 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O, -CO- o una combinación de los mismos tal como -NHCO- o -NHCONH-, y/u opcionalmente substituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos de:

i) -OR15

25 ii) -SR15

iii) -NR16R17

iv) -CONHR16

30 vi) -COOR16

ix) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente substituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

35 x) un heterociclo de 5 a 8 miembros no aromático saturado o insaturado, que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente substituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8 o alquilo C1-C4; siendo posiblemente uno de los miembros del anillo un grupo carbonilo;

40 c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente substituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales elegidos de grupos alcoxi C1-C8 y alquilo C1-C8;

d) -NR12R13;

e) -OR14;

indicando R12 y R13, que pueden ser idénticos o diferentes, un radical elegido de:

a) -H;

45 b) un grupo alquilo C1-C4 saturado lineal;

c) un grupo fenilo opcionalmente substituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

formando posiblemente R12 y R13, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10 que contiene opcionalmente uno o más radicales elegidos de hidroxilo y alcoxi C1-C4;

5

indicando R14 un radical elegido de:

a) -H;

b) un grupo alquilo C1-C10 saturado lineal opcionalmente sustituido con uno o más radicales fenilo idénticos o diferentes, estando dichos radicales fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

10

eligiéndose R15 de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8;

15

eligiéndose R16 y R17, que pueden ser idénticos o diferentes, de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8; un grupo alquil(C1-C4)- (hetero)-arilo(C6) que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, especialmente un grupo bencilo; un radical acetilo;

20

formando posiblemente R16 y R17, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10;

R" indica un radical elegido de:

a) -H;

25

b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C10 o ramificado C3-C10, opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR25 idénticos o diferentes;

eligiéndose R25 de H y un grupo hidrocarbonado alquilo C1-C10;

30

entendiéndose que A y R" pueden formar, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un heterociclo saturado o insaturado 5 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C4 o hidroxialquilo C1-C4 o CO2T, indicando T un átomo de hidrógeno o un radical alquilo saturado lineal C1-C6 o ramificado C3-C6,

35

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos, los isómeros ópticos de los mismos y las mezclas racémicas de los mismos, solos o como una mezcla.

Mas preferentemente, los compuestos de fórmula (I) tienen los siguientes significados:

R' indica un radical elegido de:

a) -H;

40

b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C10 o insaturado C2-C10 o ramificado C3-C10 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, metoxi o etoxi;

A indica un radical elegido de:

a) -H;

45

b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C10 o insaturado C2-C10 o ramificado C3-C10 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos de:

i) -OR15

50

ii) -NR16R17

vi) -COOR16

5 ix) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

x) un heterociclo de 5 a 8 miembros no aromático saturado o insaturado, que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8 o alquilo C1-C4;

10 c) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos de hidroxilo y/o metoxi y/o etoxi;

d) -NR12R13;

e) -OR14;

indicando R12 y R13, que pueden ser idénticos o diferentes, un radical elegido de:

a) -H;

15 b) un grupo alquilo C1-C4 saturado lineal;

c) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

indicando R14 un radical elegido de:

a) -H;

b) un grupo alquilo C1-C4 saturado lineal opcionalmente sustituido con un radical fenilo;

20 eligiéndose R15 de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C4 o ramificado C3-C4;

eligiéndose R16 y R17, que pueden ser idénticos o diferentes, de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8; un grupo alquil(C1-C4)- (hetero)arilo(C6) que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, especialmente un grupo bencilo; un radical acetilo;

25 formando posiblemente R16 y R17, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10;

R" indica un radical elegido de:

30 a) -H;

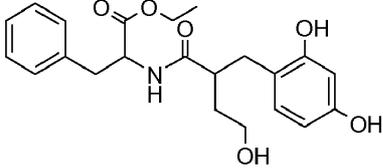
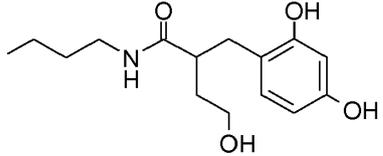
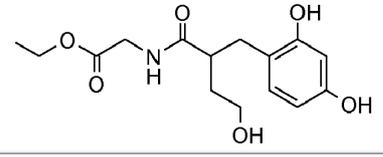
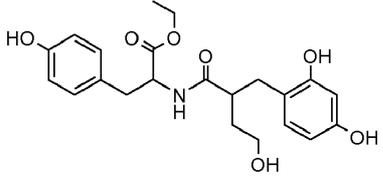
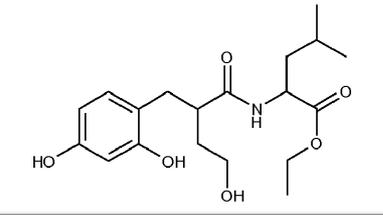
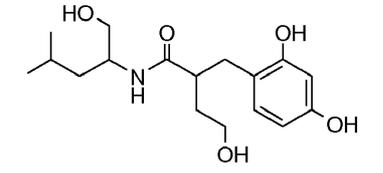
b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C10 o ramificado C3-C10, opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR25 idénticos o diferentes; eligiéndose R25 de H y un grupo hidrocarbonado C1-C4 saturado lineal;

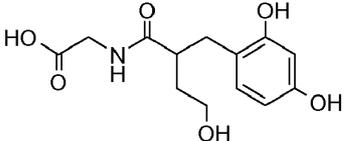
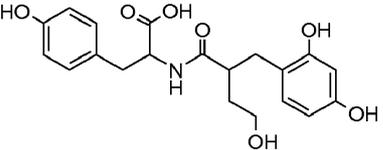
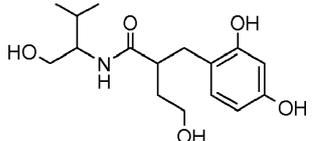
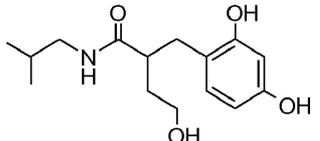
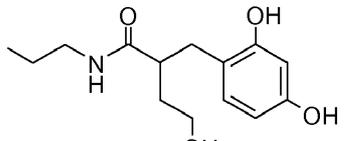
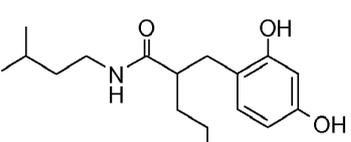
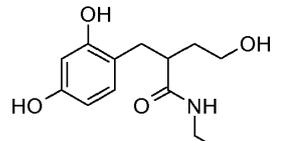
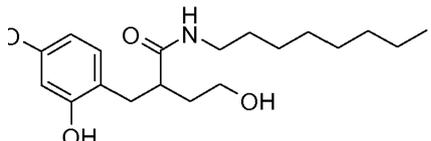
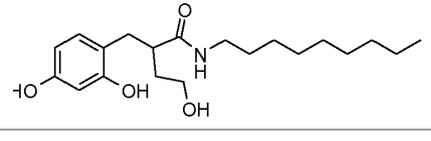
35 entendiéndose que A y R" pueden formar, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C4 o hidroxialquilo C1-C4 o CO2T, indicando T un átomo de hidrógeno o un radical alquilo saturado lineal C1-C6 o ramificado C3-C6;

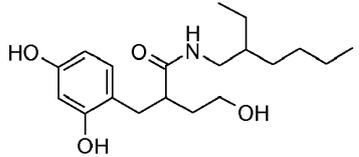
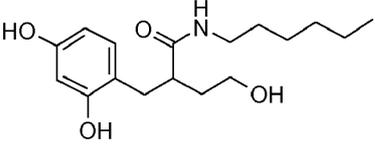
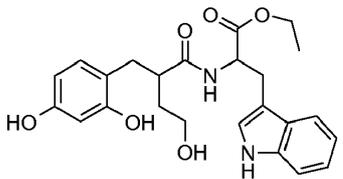
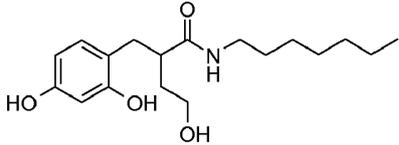
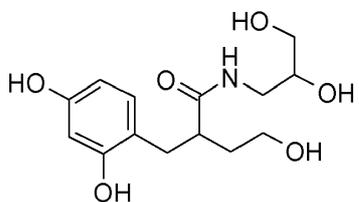
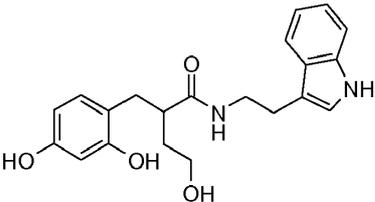
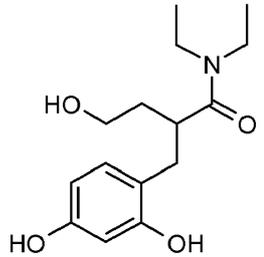
y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos, los isómeros ópticos de los mismos y las mezclas racémicas de los mismos, solos o como una mezcla.

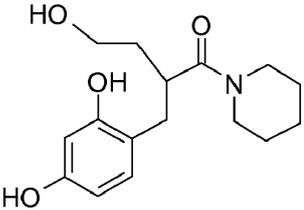
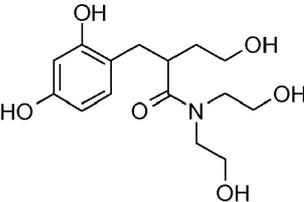
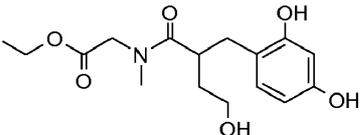
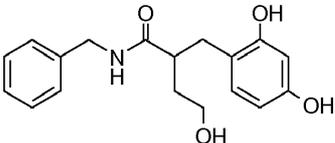
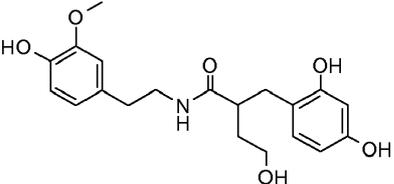
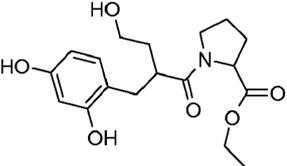
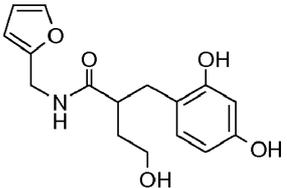
40

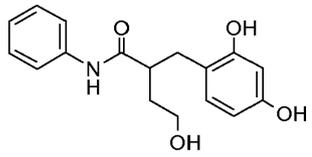
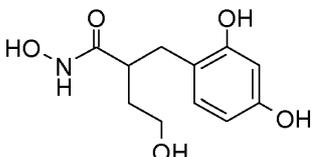
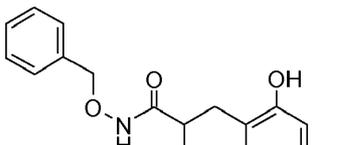
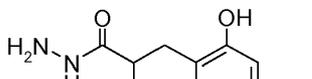
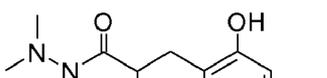
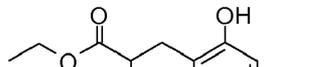
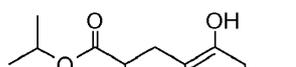
Los productos particularmente preferidos se eligen de:

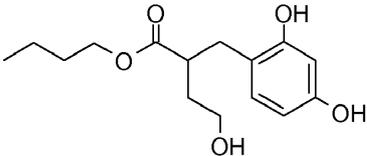
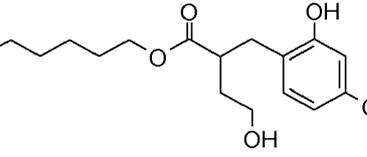
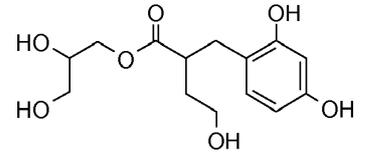
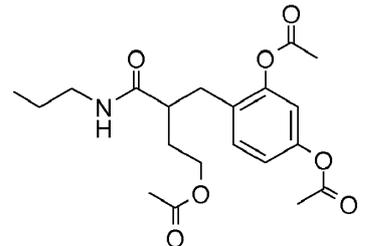
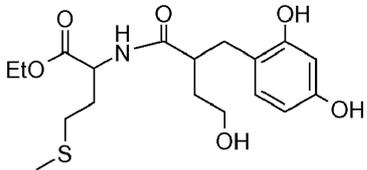
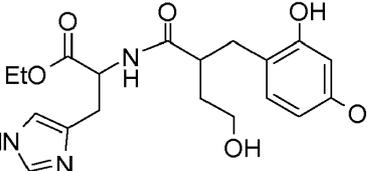
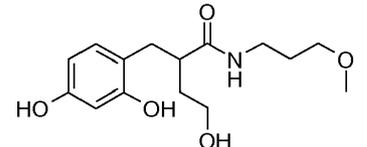
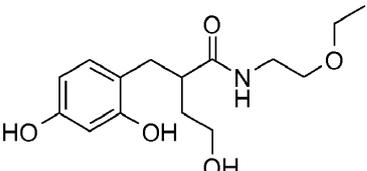
Nº	Estructura	Nombre químico
1		N-[2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butanoyl]fenilalaninato de etilo
2		N-butil-2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butanamida
3		N-[2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butanoyl]glicinato de etilo
4		N-[2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butanoyl]tirocinato de etilo
5		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-N-etil-4-hidroxi-butanamida
6		N-[2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butanoyl]leucinato de etilo
7		N-[2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butanoyl]fenilalanina
8		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-N-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)butanamida

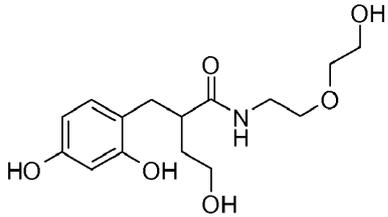
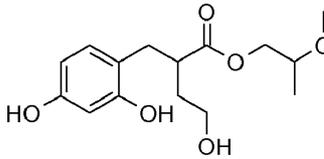
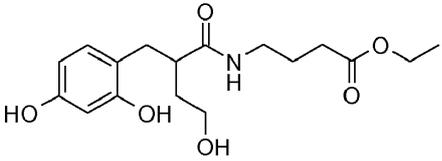
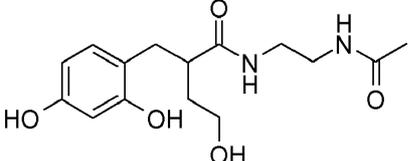
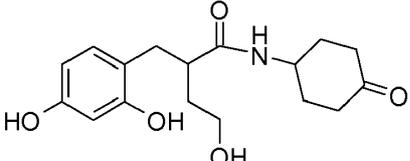
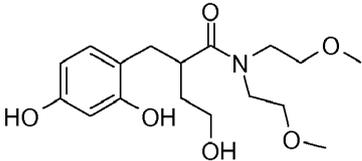
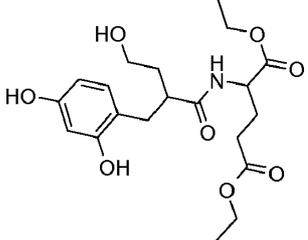
9		N-[2-(2,4-dihydroxybenzyl)-4-hidroxibutanoil]glicina
10		N-[2-(2,4-dihidroxi-benzil)-4-hidroxi-butanoil]tirosina
11		2-(2,4-dihidroxi-benzil)-4-hidroxi-N-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)butanamida
12		2-(2,4-dihidroxi-benzil)-4-hidroxi-N-(2-metilpropil)butanamida
13		2-(2,4-dihidroxi-benzil)-4-hidroxi-N-propilbutanamida
14		2-(2,4-dihidroxi-benzil)-4-hidroxi-N-(3-metilbutil)butanamida
15		2-(2,4-dihidroxi-benzil)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)butanamida
16		2-(2,4-dihidroxi-benzil)-4-hidroxi-N-octilbutanamida
17		2-(2,4-dihidroxi-benzil)-4-hidroxi-N-nonilbutanamida

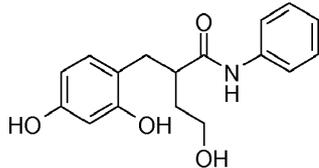
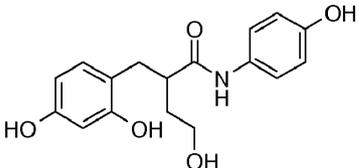
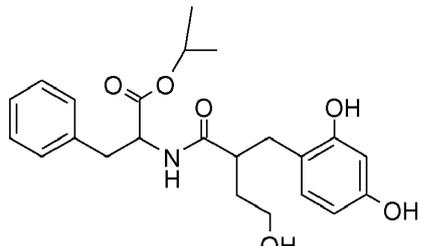
18		2-(2,4-dihidroxiбencil)-N-(2-etilhexil)-4-hidroxiбутанамид
19		2-(2,4-dihidroxiбencil)-N-hexil-4-hidroxiбутанамид
20		N-[2-(2,4-dihidroxiбencil)-4-hidroxiбутаноил]-3-(3H-индол-3-ил)-D-аланинато де етило
21		2-(2,4-dihidroxiбencil)-N-heptil-4-hidroxiбутанамид
22		2-(2,4-dihidroxiбencil)-N-(2,3-dihidroxiпропил)-4-hidroxiбутанамид
23		2-(2,4-dihidroxiбencil)-4-hidroxi-N-[2-(1H-индол-3-ил)етил]бутанамид
24		2-(2,4-dihidroxiбencil)-N,N-diethyl-4-hidroxiбутанамид

25		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-1-(piperidin-1-il)butan-1-ona
26		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-1-(morfolin-4-il)butan-1-ona
27		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-N,N-bis(2-hidroxi-etil)butanamida
28		N,N'-metil[2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butanoil]glicinato de etilo
29		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-N-bencilbutanamida
30		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-N-[2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-etil]butiramida
31		N-[2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butanoil]prolinato de etilo
32		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)furfurilbutanamida

33		N-[2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butanoil]valinato de etilo
34		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)fenilbutanamida
35		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)oxibutanamida
36		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)benciloxi-butanamida
37		hidrazida de ácido 2-(2,4-dihidroxi-bencil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)butírico
38		N',N'-dimetilhidrazida de ácido 2-(2,4-dihidroxi-bencil)-N-(2,3-dihidroxi-propil)butírico
39		butanoato de 2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-etilo
40		butanoato de 2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-isopropilo

41		butanoato de 2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butilo
42		butanoato de 2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-hexilo
43		éster 2,3-dihidroxi-propílico de ácido 2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butírico
44		éster 5-acetoxi-2-(4-acetoxi-2-propil-carbamoil-butil)-fenílico de ácido acético
45		N-[2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butanoil]-metioninato de etilo
46		N-[2-(2,4-dihidroxi-bencil)-4-hidroxi-butanoil]-histidinato de etilo
47		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-N-metoxi-propamino-4-hidroxi-butanamida
48		2-(2,4-dihidroxi-bencil)-N-(2-etoxi-etil)-4-hidroxi-butanamida

49		2-(2,4-dihydroxybenzyl)-N-[2-(2-hidroxi etoxi)etil]-4-hidroxi butanamida
50		éster 2-metoxipropílico de ácido 2-(2,4-dihidroxi benzil)-4-hidroxi butírico
51		éster etílico de ácido 4-[2-(2,4-dihidroxi benzil)-4-hidroxi butirilamino]butírico
52		2-(2,4-dihidroxi benzil)-N-(2-dimetilaminoetil)-4-hidroxi butanamida
53		2-(2,4-dihidroxi benzil)-N-(2-acetilaminoetil)-4-hidroxi butanamida
54		2-(2,4-dihidroxi benzil)-N-(4-oxociclohexil)-4-hidroxi butanamida
55		2-(2,4-dihidroxi benzil)-N,N-bis(2-metoxietil)-4-hidroxi butanamida
56		éster dietílico de ácido 2-[2-(2,4-dihidroxi benzil)-4-hidroxi butirilamino]pentanodioico

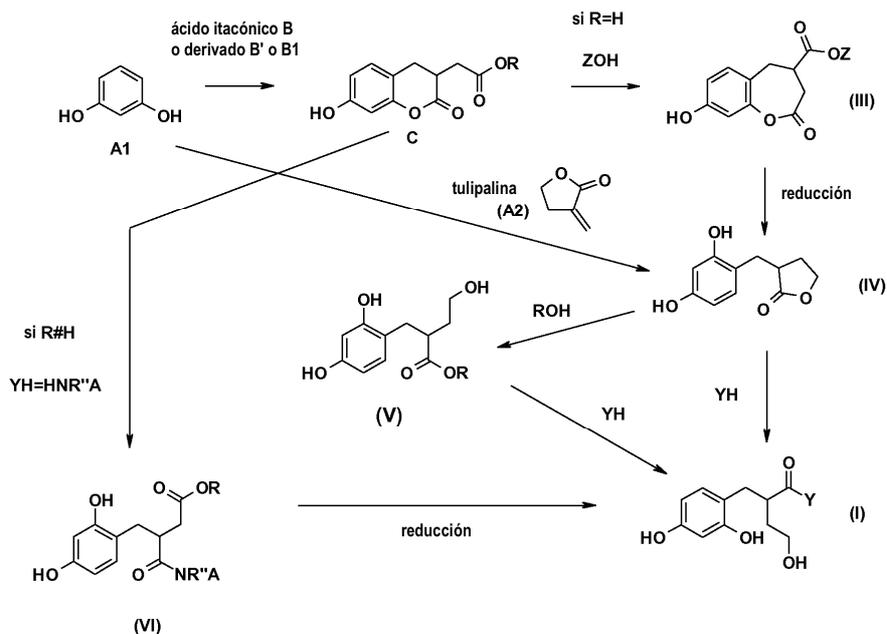
57		2-(2,4-dihidroxitbencil)-N-fenil-4-hidroxitbutanamida
58		2-(2,4-dihidroxitbencil)-N-para-hidroxitfenil-4-hidroxitbutanamida
59		N-[2-(2,4-dihidroxitbencil)-4-hidroxitbutanoil]fenilalaninato de isopropilo

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos, los isómeros ópticos de los mismos y las mezclas racémicas de los mismos, solos o como una mezcla.

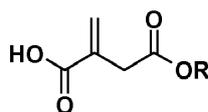
5 Entre estos compuestos, los compuestos más particularmente preferidos en el contexto de la presente invención son los siguientes: compuestos 1 a 6, 12 a 25, 31, 33 y 59, y sales de los mismos, solvatos de los mismos, isómeros de los mismos y mezclas racémicas de los mismos, tomados solos o como una mezcla.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) se pueden preparar según las siguientes rutas sintéticas:

10



Se hace reaccionar resorcinol (A1) con ácido itacónico (B) o su anhídrido (B') o uno de sus ésteres de fórmula (B1)



B1

en la que R indica H o un grupo alquilo lineal C1-C6 o ramificado C3-C6,

- 5 para formar un compuesto C, y este compuesto se activa a continuación para formar un heterociclo de fórmula (III), que a continuación se somete a una etapa de reducción para formar el producto intermedio (IV) que da acceso a los compuestos (V).

10 También se puede acceder directamente al producto intermedio de fórmula (IV) al hacer reaccionar resorcinol (A1) con tulipalina (3-metilendihidrofuran-2-ona) (A2).

Esta etapa hace posible llegar directamente a los compuestos de fórmula (I) mediante la reacción de derivados YH. Una variante consiste en tratar (IV) con un alcohol ROH para dar los compuestos (V), que, mediante la reacción con YH, conducen a (I).

- 15 Para obtener los otros compuestos de fórmula (I), el compuesto C (R distinto de H) se hace reaccionar con un derivado YH = NHR"A en el que A, R' y R" tienen el mismo significado que se describe previamente para los compuestos de fórmula (I), opcionalmente en presencia de un catalizador básico o ácido, opcionalmente al tratar hasta una temperatura de entre 15 y 200°C. Esto conduce a los compuestos de fórmula (VI), que, cuando se someten a una reducción selectiva de éster frente a amida, hace posible obtener los compuestos (I).
- 20

- La reacción de resorcinol (A1) en presencia de ácido itacónico (B) o su anhídrido (B') o uno de sus ésteres de fórmula (B1) que se describen anteriormente, a fin de formar el compuesto C, se realiza especialmente en presencia de un disolvente orgánico que se puede elegir de tolueno, tetrahidrofurano, heptano, isooctano, metiltetrahidrofurano, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, dioxano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, isododecano y mezclas de los mismos, en particular a una temperatura de entre 15 y 200°C, opcionalmente en presencia de un catalizador (ácido o básico) según se describe en las publicaciones: Synthesis of 7-hydroxycoumarins via the Pechmann reaction using Nafion resin/silica nanocomposites as catalysts: Laufer MC, Hausmann H y Hölderich WF, J. of Catalysis, 2003, 218, 315-320; Synthesis of 7-hydroxycoumarins catalysed by solid acid catalysts: Hoefnagel A, Gunnewegh E, Downing R y van Bekkum H, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1995, 225-226; en particular en presencia de un catalizador ácido, tal como ácido metanosulfónico, ácido triflico, ácido para-toluenosulfónico o resinas sulfónicas, tales como los productos Dowex® o los productos Amberlyst® (vendidos por la compañía Aldrich).
- 25
- 30

- 35 Los compuestos (B1) se pueden obtener de un modo conocido mediante esterificación selectiva en un medio ácido de ácido itacónico con uno o más alcoholes de fórmula ROH, según se describe en la bibliografía (Selective esterification of nonconjugated carboxylic acids in the presence of conjugated or aromatic carboxylic acids over active carbon supported methanesulfonic acid; Feng, Ze Wang, Zhao, Xin Qi y Bi, Hua, Science in China, Series B: Chemistry (2008), 1(10), 990-992 / An efficient and regiospecific esterification of dioic acids using PTSA; Devi, A. Rama y Rajaram, S., Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (2000), 39B(4), 294-296 / A simple method for the preparation of monomethyl esters of dicarboxylic acids by selective esterification of the nonconjugated carboxyl group in the presence of an aromatic or conjugated carboxyl group; Ram, Ram N. y Meher, Nabin Kumar, Journal of Chemical Research, Synopses (2000), (6), 282-283).
- 40

- 45 Según una realización específica del procedimiento de síntesis, cuando el grupo R del compuesto C indica H, el compuesto de fórmula (I) se puede obtener mediante la activación del ácido C según los métodos de activación de ácidos conocidos, descritos especialmente en Comprehensive Organic Transformations de R. Larock, publicado por Wiley VCH, en el capítulo Interconversion of nitriles, carboxylic acids and derivatives.

- 50 El compuesto C en forma ácida se esterifica a continuación en presencia de etanol bajo condiciones estándar de calentamiento (entre 15 y 100°C) y de catálisis ácida para dar un derivado de éster etílico de ácido carboxílico (A3), que, cuando se activa según los métodos de activación de ácidos conocidos, descritos especialmente en Comprehensive Organic Transformations de R. Larock, publicado por Wiley VCH, en el capítulo Interconversion of nitriles, carboxylic acids and derivatives, conduce a la lactona heptacíclica de fórmula (III). Esta lactona, sometida a una reducción con hidruro, da el compuesto de fórmula (IV) después de tratamiento ácido. Esta reducción se puede realizar entre -30 y +60°C en disolventes próticos o apróticos (tetrahidrofurano, dioxano, etanol, metanol) con donantes de hidruro metálico, tales como borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio.
- 55



Se obtienen así los compuestos (VI) para los que R = etilo. A continuación, estos compuestos se someten a una reducción con hidruro para dar los compuestos I después de tratamiento ácido. Esta reducción se puede realizar a entre -30 y +60°C en disolventes próticos o apróticos (tetrahidrofurano, dioxano, etanol, metanol) con donantes de hidruro metálico, tales como borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico o hidruro de diisobutilaluminio.

- 5 Se puede hacer mención, como métodos de activación de ácido, a:
- la formación intermedia de cloruro de ácido (por ejemplo al usar cloruro de tionilo u oxalilo, o 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenammina),
  - 10 - la formación intermedia de un anhídrido mixto (por ejemplo al usar un cloroformiato de alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tal como cloroformiato de isobutilo, en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o diisopropilamina,
  - la formación intermedia de carbamimidato o de acilfosfonato (por ejemplo al usar carbodiimidas o cianofosfato de dietilo; Phosphorus in organic synthesis-XI, Amino acids and peptides-XXI, Reaction of diethyl phosphorocyanidate with carboxylic acids. A new synthesis of carboxylic esters and amides, Tetrahedron, 32, 1976, 2211-2217).

15 Todas estas etapas también pueden recurrir a estrategias de protección/desprotección usadas normalmente en la química orgánica y compiladas en el libro Protecting Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts, Wiley Interscience, como una función de la naturaleza de los radicales R', A y R".

20 Además, cuando los compuestos (I) finales soportan un ácido carboxílico libre en el radical A o R", estos compuestos se pueden obtener mediante saponificación usando bases minerales, por ejemplo NaOH o LiOH, en presencia de disolventes próticos o apróticos, por ejemplo etanol o tetrahidrofurano o agua, a temperaturas que varían entre 0 y 100°C. A continuación, las sales obtenidas se reacidifican en presencia de ácidos minerales u orgánicos convencionales, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido cítrico.

25 Los compuestos de fórmula (I) según la invención tienen una aplicación muy particular en el campo cosmético.

La composición según la invención comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula (I) según se describe anteriormente.

30 Se entiende que el término "medio fisiológicamente aceptable" significa un medio que es compatible con materiales queratínicos humanos, tales como piel corporal o piel facial, los labios, las membranas mucosas, las pestañas, las uñas, el cuero cabelludo y/o el cabello.

35 El compuesto (I) puede estar presente en la composición según la invención en una cantidad que puede estar entre 0,01% y 10% en peso, preferiblemente entre 0,1% y 5% en peso y especialmente de 0,5% a 3% en peso con relación al peso total de la composición.

La composición según la invención es ventajosamente una composición cosmética: puede comprender adyuvantes normalmente empleados en el campo cosmético.

40 Se puede hacer mención especialmente a agua, disolventes orgánicos, en particular alcoholes C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, aceites, especialmente aceites hidrocarbonados o aceites silicónicos, ceras, pigmentos, cargas, colorantes, tensioactivos, emulsionantes, agentes activos cosméticos, agentes de protección UV, polímeros, espesantes, agentes conservantes, fragancias, bactericidas, absorbentes de olores o antioxidantes.

45 Estos adyuvantes cosméticos opcionales pueden estar presentes en la composición en una proporción de 0,001% a 80% en peso y especialmente de 0,1% a 40% en peso con relación al peso total de la composición. En cualquier caso, estos adyuvantes, y las proporciones de los mismos, serán elegidos por un experto en la técnica de modo que las propiedades ventajosas de los compuestos según la invención no se vean afectadas adversamente, o no lo hagan sustancialmente, por la adición prevista.

50 Como agentes activos, será ventajoso introducir, en la composición según la invención, al menos un compuesto elegido de: agentes descamantes; calmantes; agentes fotoprotectores orgánicos o minerales; humectantes; agentes despigmentantes; agentes antiglicantes; inhibidores de NO-sintasa; agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que previenen su descomposición; agentes que estimulan la proliferación de fibroblastos y/o queratinocitos o que estimulan la diferenciación de queratinocitos; relajantes musculares y/o agentes dermorrelajantes; agentes tensionadores; agentes anticontaminantes y/o eliminadores de radicales libres; agentes que actúan sobre la circulación capilar; agentes que actúan sobre el metabolismo energético de las células; y mezclas de los mismos.

55

Ejemplos de estos compuestos adicionales son: retinol y derivados del mismo, tales como palmitato de retinilo; ácido ascórbico y derivados del mismo, tales como ascorbilfosfato magnésico y ascorbilglucósido; tocoferol y derivados del mismo, tales como acetato de tocoferilo; ácido nicotínico y precursores del mismo, tales como nicotinamida; ubiquinona; glutatióna y precursores de la misma, tales como ácido L-2-oxotiazolidino-4-carboxílico; extractos vegetales y, en particular, proteínas vegetales e hidrolizados de las mismas, y también fitohormonas; extractos marinos, tales como extractos de algas; extractos bacterianos; sapogeninas tales como diosgenina y extractos de batata silvestre que contienen las mismas; ceramidas; hidroxiácidos, tales como ácido salicílico y ácido 5-n-octanoilsalicílico; resveratrol; oligopéptidos y pseudodipéptidos y derivados acilados de los mismos; sales de manganeso y sales de magnesio, en particular gluconatos; y mezclas de los mismos.

Se entiende que el término "agente descamante" significa cualquier compuesto capaz de tener un efecto:

- bien directamente sobre la descamación al promover la exfoliación, tal como  $\beta$ -hidroxiácidos, en particular ácido salicílico y sus derivados (incluyendo ácido 5-(n-octanoil)salicílico);  $\alpha$ -hidroxiácidos, tales como ácido glicólico, cítrico, láctico, tartárico, málico o mandélico; urea; ácido gentísico; oligofucosas; ácido cinámico; extracto de *Safora japonica*; o resveratrol;

- o bien sobre las enzimas implicadas en la descamación o la descomposición de los corneodesmosomas, tales como glicosidasas, enzima quimotriptica del estrato córneo (SCCE) o incluso otras proteasas (tripsina, quimotripsinoide). Se puede hacer mención a agentes que quelan sales minerales: EDTA; ácido N-acil-N,N',N'-etilendiaminotriacético; compuestos aminosulfónicos, en particular ácido N-(2-hidroxiethyl)piperacino-N-2-etanosulfónico (HEPES); derivados de ácido 2-oxotiazolidino-4-carboxílico (procisteína); derivados de  $\alpha$ -aminoácidos de tipo glicina (tales como los descritos en el documento EP 0 852 949, y también metilglicinodiacetato sódico, vendido por BASF bajo el nombre comercial Trilon M); miel; o derivados sacáricos, tales como O-octanoil-6-D-maltosa y N-acetilglucosamina.

Los agentes descamantes están presentes generalmente en la composición según la invención en proporciones que varían de 0,01% a 15% en peso y preferiblemente que varían de 0,1% a 10% en peso con relación al peso total de la composición.

Como calmantes que se pueden usar en la composición según la invención, se puede hacer mención a: triterpenos pentacíclicos y extractos de plantas (por ejemplo *Glycyrrhiza glabra*) que comprenden los mismos, tales como ácido  $\beta$ -glicirretínico y sus sales y/o sus derivados (monoglucuronido de ácido glicirretínico, glicirretinato de estearilo, ácido 3-(estearoiloxi)glicirretínico, ácido ursólico y sus sales, ácido oleanólico y sus sales, ácido betulínico y sus sales, un extracto de *Paeonia suffruticosa* y/o *lactiflora*, sales de ácido salicílico y en particular salicilato de cinc, ficosacáridos de la compañía Codif, un extracto de *Laminaria saccharina*, aceite de colza, bisabolol, extractos de camomila, alantoína, Sepivital EPC (diéster fosfórico de vitaminas E y C) de SEPPIC, ácidos insaturados omega-3, tales como aceite de rosa mosqueta, aceite de grosella negra, aceite de *Ecchium* o aceite de pescado, extractos de plancton, capriloilglicina, Seppicalm VG (palmitoilprolina sódica y *Nymphaea alba*) de SEPPIC, un extracto de *Pygeum*, un extracto de *Boswellia serrata*, un extracto de *Centipeda cunninghamii*, un extracto de *Helianthus annuus*, un extracto de *Linum usitatissimum*, tocotrienoles, extractos de *Cola nitida*, piperonal, un extracto de clavo, un extracto de *Epilobium angustifolium*, aloe vera, un extracto de *Bacopa moniera*, fitosteroles, cortisona, hidrocortisona, indometacina y betametasona. Los calmantes están presentes generalmente en la composición según la invención en proporciones que varían de 0,01% a 15% en peso y preferiblemente que varían de 0,1% a 10% en peso, con relación al peso total de la composición.

Los agentes fotoprotectores orgánicos se eligen en particular de antranilatos; derivados cinámicos; derivados de dibenzoilmetano; derivados salicílicos; derivados de alcanfor; derivados de triacina, tales como los descritos en las solicitudes de patente US 4 367 390, EP 863 145, EP 517 104, EP 570 838, EP 796 851, EP 775 698, EP 878 469, EP 933 376, EP 507 691, EP 507 692, EP 790 243 y EP 944 624; derivados de benzofenona; derivados de  $\beta,\beta$ -difenilacrilato; derivados de benzotriazol; derivados de benzalmalonato; derivados de bencimidazol; imidazolinas; derivados de bis-benzazolilo, tales como los descritos en las patentes EP 669 323 y US 2 463 264; derivados de ácido p-aminobenzoico (PABA); derivados de metilenbis(hidroxifenilbenzotriazol), tales como los descritos en las solicitudes de patente US 5 237 071, US 5 166 355, GB 2 303 549, DE19726184 y EP 893 119; polímeros protectores y siliconas protectoras, tales como los descritos en particular en la solicitud de patente WO-93/04665; dímeros basados en  $\alpha$ -alquilestireno, tales como los descritos en la solicitud de patente DE19855649; y derivados de merocianina, tales como los descritos en las solicitudes de patente WO 2011/113719 y FR 2 957 251.

Los agentes fotoprotectores minerales se pueden elegir en particular de pigmentos o nanopigmentos de óxido metálico revestidos o no revestidos (tamaño medio de las partículas primarias generalmente de entre 5 nm y 100 nm, preferiblemente entre 10 nm y 50 nm), por ejemplo óxido de titanio (amorfo o cristalizado en forma de rutilo y/o anatasa), nanopigmentos de óxido de hierro, óxido de cinc, óxido de circonio u óxido de cerio, que son agentes fotoprotectores UV bien conocidos. Por otra parte, agentes de revestimiento convencionales son alúmina y/o estearato de aluminio. Estos nanopigmentos de óxido metálico revestidos o no revestidos se describen en particular en las solicitudes de patente EP 518 772 y EP 518 773.

Los agentes fotoprotectores están presentes generalmente en la composición según la invención en proporciones que varían de 0,1% a 20% en peso y que varían preferiblemente de 0,2% a 15% en peso con relación al peso total de la composición.

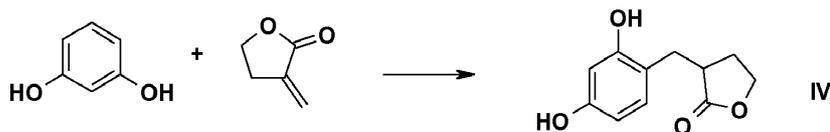
5 La composición según la invención puede estar en cualquier forma galénica normalmente usada en el campo cosmético y en particular en la forma de una solución acuosa o acuosa/alcohólica, que opcionalmente está gelificada, una dispersión de tipo loción, que comprende opcionalmente dos fases, una emulsión de aceite en agua o agua en aceite o múltiple (W/O/W u O/W/O, por ejemplo), un gel acuoso, una dispersión de aceite en una fase acuosa usando esférulas, siendo posible que estas esférulas sean nanopartículas poliméricas, tales como nanoesferas y nanocápsulas o mejor aún vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico, o un gel acuoso u oleoso. Estas composiciones se preparan según los métodos habituales. Preferiblemente, se hace uso, según esta invención, de una composición en la forma de una emulsión, en particular una emulsión de aceite en agua.

15 La composición según la invención puede constituir una composición para el cuidado de la piel y en particular una crema limpiadora, protectora, tratante o de cuidado para la cara, para las manos, para los pies, para los pliegues anatómicos principales o para el cuerpo (por ejemplo, cremas de día, cremas de noche, cremas desmaquilladoras, cremas de base o cremas de protección contra el sol); una base fluida; una leche desmaquilladora, una leche corporal protectora o de cuidado o una leche de protección contra el sol; o una loción, un gel o una espuma para el cuidado de la piel, tal como una loción limpiadora.

La invención se ilustra con más detalle mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Método 1 para obtener los compuestos (I):

a) Síntesis de 3-(2,4-dihidroxi-bencil)dihidrofuran-2(3H)-ona de fórmula (IV)



30 Se añaden 20 g de resina Amberlyst 15 de Aldrich a una solución de 11 g de resorcinol y 10 g de 3-metilendihidrofuran-2-ona (CAS 547-65-9) en 100 ml de una mezcla de tolueno/isooctano 50/50. A continuación, la reacción se calienta a 120°C durante 72 horas con, si es necesario, adición de resina adicional. Después de enfriar, se añaden 100 ml de metiltetrahidrofurano y el medio de reacción se agita durante 1 hora. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra bajo vacío antes de purificar en una columna de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 60/40) para dar un aceite incoloro que se puede solidificar, correspondiente al compuesto IV (14% de rendimiento). Los espectros de <sup>1</sup>H NMR y masas están de acuerdo con la estructura del producto esperado (IV).

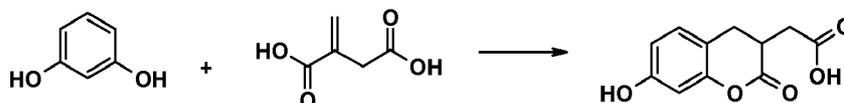
35 b) El compuesto IV se hace reaccionar con el compuesto YH, se usa como reactivo y disolvente cuando YH es líquido, por ejemplo cuando YH es una amina (3 equivalentes) y a continuación el medio de reacción se mantiene a 60°C durante 2 horas.

En caso de que YH sea sólido, se puede añadir metiltetrahidrofurano en una cantidad suficiente para disolver el medio de reacción.

40 Al final de la reacción, el medio de reacción se concentra bajo vacío. El producto en bruto se disuelve en metiltetrahidrofurano, se lava con solución de ácido clorhídrico al 0,1 N y a continuación se lava con agua. la fase orgánica se recoge, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra bajo vacío. El producto en bruto se purifica en una columna cromatográfica para dar el producto esperado.

Método 2 para obtener los compuestos (I):

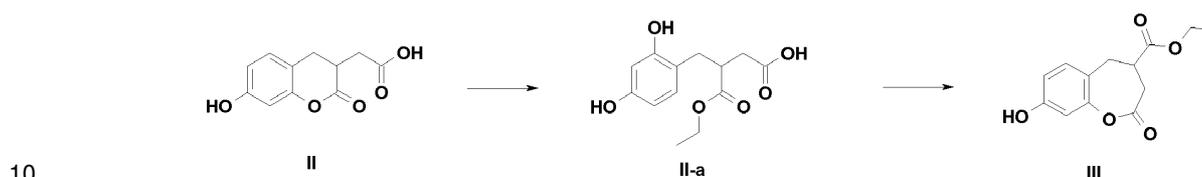
a) Producción de la lactona (III) en forma ácida



Se disolvieron 10 g de resorcinol y 11,8 g de ácido itacónico en 150 ml de una mezcla de tolueno/dioxano (relación 1/1 en volumen) en presencia de resina Amberlyst 15 de Aldrich en un matraz de fondo redondo equipado con un aparato de Dean y Stark. El medio de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar, el producto de reacción en bruto se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío. El producto en bruto se recrystalizó bajo condiciones calientes en acetato de etilo. Se obtuvieron 10 g de un polvo blanco correspondiente al producto esperado (rendimiento de 50%).

Punto de fusión: 174-175°C. Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR y masas están de acuerdo con la estructura del producto esperado.

b) Producción de la lactona heptacíclica III



15 El compuesto II (1,6 mmol) en forma ácida se somete a reflujo en etanol (5 ml) durante 2 horas. Después de concentrar bajo vacío, el residuo se purifica en una columna de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 1/1) para dar 300 mg de un aceite incoloro (70% de rendimiento) caracterizado por NMR y MS como compuesto II-a: éster 1-etílico de ácido 2-(2,4-dihydroxybenzil)succínico. Esta síntesis se puede extrapolar a una mayor escala permitiendo que el producto intermedio se acumule en mayor cantidad.

20 El compuesto II-a (2 g) se disuelve en 20 ml de diclorometano, seguido por la adición de 1,25 eq. de EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), 1,25 eq. de HOBt (hidroxibenzotriazol) y 3 eq. de trietilamina. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar bajo vacío, el producto en bruto se purifica en una columna de sílice (heptano/acetato de etilo 2/1) para dar el compuesto III en forma de un aceite amarillo claro (44% de rendimiento). Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR y masas están de acuerdo con la estructura del producto esperado (III).

c) Síntesis del compuesto (IV) a partir de (III):



25 Se añaden 1,1 eq. (0,37 mmol) de borohidruro sódico a temperatura ambiente a una solución de 0,34 mmol de III en 2 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se detiene mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. A continuación, la mezcla se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y a continuación se concentra hasta sequedad bajo vacío. El producto en bruto se purifica en una columna de sílice (heptano/acetato de etilo) para dar el compuesto IV en la forma de un sólido pastoso amarillo muy claro (60% de rendimiento). Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR y masas están de acuerdo con la estructura del producto esperado (IV).

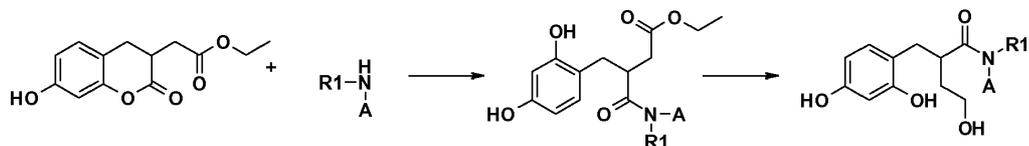
30

d) El compuesto (IV) se añade al compuesto YH, se usa como reactivo y disolvente, por ejemplo una amina (3 equivalentes) y a continuación el medio de reacción se mantiene a 60°C durante 2 horas.

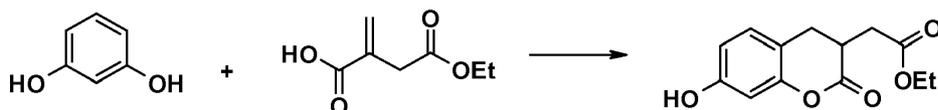
En caso de que YH sea sólido, se añade metiltetrahidrofurano en una cantidad suficiente para disolver el medio de reacción.

35 Al final de la reacción, el medio se concentra bajo vacío. El producto en bruto se disuelve en metiltetrahidrofurano, se lava con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N y a continuación se lava con agua. La fase orgánica se recoge, se seca sobre sulfato sódico y se concentra bajo vacío. El producto en bruto se purifica en una columna cromatográfica para dar el producto esperado.

Método 3 para obtener los compuestos (I): en caso de que YH sea un derivado amínico secundario, por ejemplo



a) Síntesis de 7-hidroxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)acetato de etilo (II en forma de éster etílico):



5 Se añadieron a 100 ml de tolueno 4,4 g (0,04 mol) de resorcinol y 6,32 g (0,04 mol) de semiéster etílico de ácido itacónico, y también 8,8 g de resina Amberlyst 15 de Aldrich. La mezcla de reacción se sometió a reflujo y se agitó durante 2 horas y a continuación se filtró después de enfriar. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en una columna de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 50/1) para dar, después de la recristalización en una mezcla de hexano/acetato de etilo 3/1, 4,6 g (46% de rendimiento) de la lactona esperada en forma de un sólido blanco.

10

Punto de fusión: 102-103°C

Los espectros de <sup>1</sup>H NMR y masas están de acuerdo con la estructura del producto esperado.

b) Síntesis del éster amidoetílico acíclico:

15 Se añaden 20 ml de la amina secundaria como reactivo y disolvente a una solución de 2 g (8 mmol) de (7-hidroxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)acetato de etilo. La mezcla se calienta a 80°C durante 3 horas. Después de concentrar bajo vacío, el producto de reacción en bruto se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 30/1) para dar el compuesto deseado.

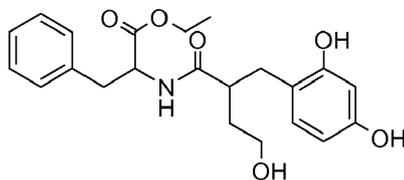
15

c) Reducción de la función éster:

20 El éster amidoetílico (4,27 mmol) obtenido previamente se disuelve en 30 ml de tetrahidrofurano. Se añaden a temperatura ambiente 3 equivalentes de hidruro de litio y aluminio. Después de agitar durante 3 horas, se añade metanol y a continuación el medio de reacción se concentra bajo vacío. A continuación, el producto de reacción en bruto se purifica sobre una columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol) para dar el producto deseado (I).

20

Ejemplo 1: síntesis del compuesto 1: Método 1 partiendo del compuesto (IV)

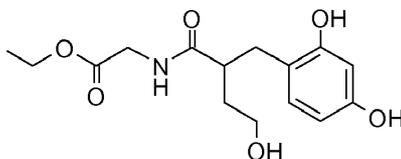


25 Se ponen en un matraz de fondo redondo 12 g del compuesto IV y 6 equivalentes de fenilalaninato de etilo (67 g). El medio de reacción se calienta a 140°C durante 3 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se filtra. El filtrado se recoge en acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico 1 N. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico y concentrar bajo vacío, se obtiene un aceite de color naranja (18 g). Este aceite se recoge en éter diisopropílico para dar, después de la precipitación y la filtración, 12,6 g (52% de rendimiento) de un sólido amarillo claro correspondiente al compuesto 1, en la forma de una mezcla de dos diastereoisómeros en una relación 52/48 determinada mediante <sup>1</sup>H NMR.

30

Los espectros de <sup>1</sup>H NMR y masas están de acuerdo con la estructura de la mezcla de diastereoisómeros esperada.

Ejemplo 2: síntesis del compuesto 3: Método 2 partiendo del compuesto IV



5 Se ponen en un matraz de fondo redondo 3,3 g del compuesto IV y 4,4 equivalentes glicinato de etilo (1,5 g). El medio de reacción se calienta a 130°C durante 2 horas. Después de enfriar, el medio de reacción se diluye en metanol y se filtra. El filtrado se concentra bajo vacío para dar, después de la purificación en una columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 40/1), 260 mg de un sólido blanco correspondiente al compuesto 3 (25% de rendimiento).

10 Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR y masas están de acuerdo con la estructura del producto esperado.

p. f.: 51-54°C

Ejemplo 3: síntesis del compuesto 9: saponificación del compuesto 3

15 Se ponen 800 mg del compuesto 3 en 15 ml de tetrahidrofurano, y se añaden gota a gota 4,5 ml de solución de hidróxido de litio 2 N. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se acidifica hasta pH 2 con ácido clorhídrico 1 N. Después de concentrar bajo vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre sílice (eluyente: metanol/diclorometano 1/30) para dar el compuesto ácido 4 en forma de un sólido blanco. (Rendimiento = 44%).

20 Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR y masas están de acuerdo con la estructura del producto esperado.

p. f.: 55-60°C

Ejemplo 4: síntesis del compuesto 24: método 3

25 Una mezcla de 2 g del compuesto II (forma de éster etílico) y 20 ml de dietilamina se calienta a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentra bajo vacío. El producto en bruto obtenido se purifica mediante cromatografía en una columna de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 30/1). El amidoéster deseado se obtiene así en la forma de un sólido blanco con un rendimiento de 43%.

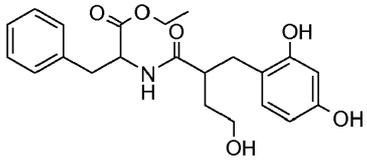
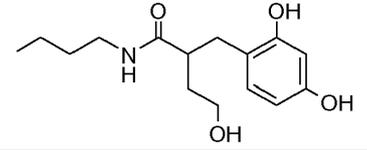
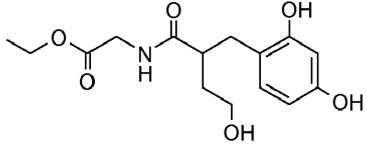
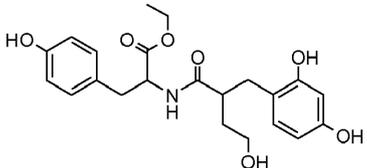
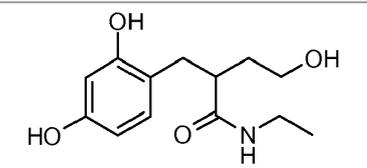
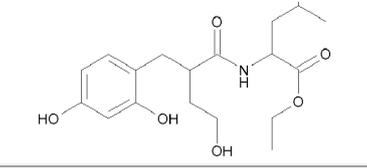
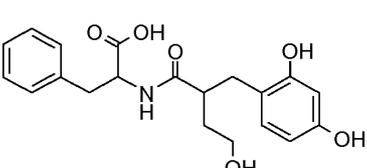
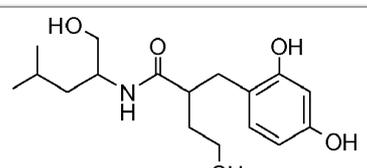
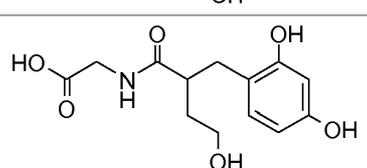
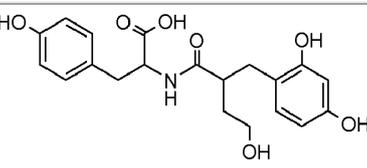
30 A continuación, se ponen 1,37 g de este producto en 30 ml de tetrahidrofurano y se añaden en porciones 0,47 g (3 equivalentes) de  $\text{LiAlH}_4$ . Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se añade metanol frío al medio de reacción. El medio se concentra bajo vacío y a continuación el residuo se purifica en una columna de sílice (diclorometano/metanol 30/1), para dar 192 mg de un sólido blanco correspondiente al compuesto 24 (15% de rendimiento).

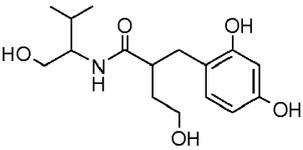
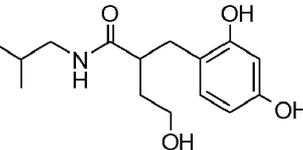
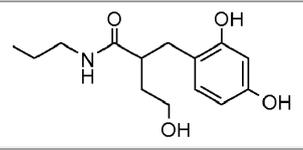
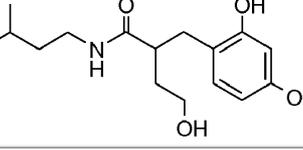
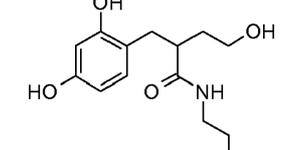
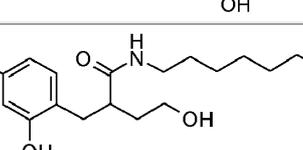
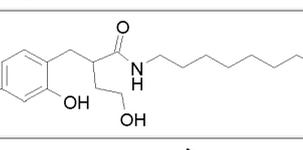
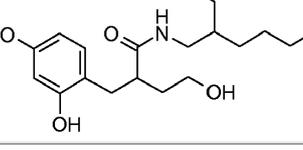
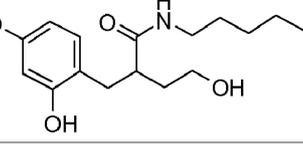
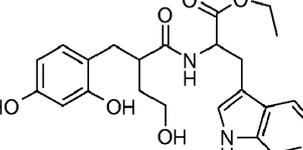
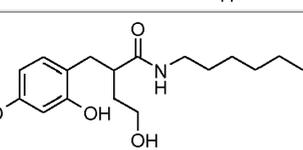
35 Los espectros de  $^1\text{H}$  NMR y masas están de acuerdo con la estructura del producto esperado.

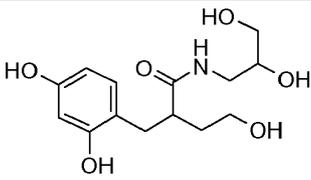
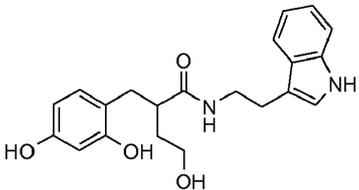
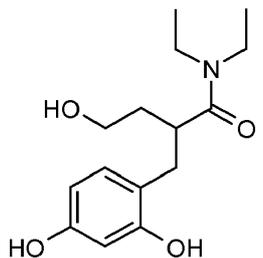
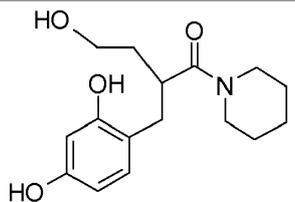
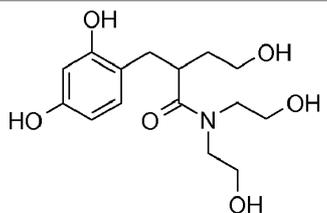
p. f.: 128-130°C

Ejemplos 5 a 32: Síntesis de los compuestos (incluyendo los mencionados previamente)

40 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en los ejemplos descritos anteriormente, usando una amina diferente especificada en la tabla posterior:

Nº	Estructura	Amina reaccionante	Método sintético	Rendimiento de la etapa final (%)	Análisis
1		Fenilalaninato de etilo	1	52	De acuerdo con NMR/MS
2		Butilamina	2	31	De acuerdo con NMR/MS p.f. 125-126°C
3		Glicinato de etilo	2	25	De acuerdo con NMR/MS p.f. 51-54°C
4		Tirosinato de etilo	2	28	De acuerdo con NMR/MS p.f. 61-65°C
5		Etilamina	2	42	De acuerdo con NMR/MS p.f. 133-135°C
6		Leucinato de etilo	1	36	De acuerdo con NMR/MS
7		Leucinato de etilo, seguido por saponificación	2	43	De acuerdo con NMR/MS p.f. 86-91°C
8		Leucinol	2	20	De acuerdo con NMR/MS
9		Glicinato de etilo, seguido por saponificación	2	46	De acuerdo con NMR/MS p.f. 55-60°C
10		Tirosinato de etilo, seguido por saponificación	2	14	De acuerdo con NMR/MS p.f. 152-156°C

11		Valinol	2	43	De acuerdo con NMR/MS
12		Isobutilamina	2	34	De acuerdo con NMR/MS
13		Propilamina	2	38	De acuerdo con NMR/MS
14		Isoamilamina	2	61	De acuerdo con NMR/MS
15		Etanolamina	2	26	De acuerdo con NMR/MS
16		Octilamina	1	46	De acuerdo con NMR/MS
17		Nonilamina	1	39	De acuerdo con NMR/MS
18		2-Etilhexilamina	1	35	De acuerdo con NMR/MS
19		Hexilamina	1	3 (pérdida de producto)	De acuerdo con NMR/MS
20		Triptofanato de etilo	1	33	De acuerdo con NMR/MS
21		Heptilamina	1	42	De acuerdo con NMR/MS

22		2,3-Dihydroxipropilamina	1	32	De acuerdo con NMR/MS
23		Triptamina	1	20	De acuerdo con NMR/MS
24		Dietilamina	3	15	De acuerdo con NMR/MS p.f. 128-130°C
25		Piperidina	3	10	De acuerdo con NMR/MS
26		Morfolina	3	12	De acuerdo con NMR/MS p.f. 133-136°C
27		Dietanolamina	3	13	De acuerdo con NMR/MS

Ejemplo 33: Ejemplo de separación de los diastereoisómeros y caracterización de los últimos

5 El compuesto 1 se somete a una cristalización preferente en diclorometano caliente (20 volúmenes p/p). Un diastereoisómero precipita (1-a) durante la disminución de la temperatura. El segundo está presente en el filtrado (1-b).

Otro método consiste en y realizar una separación usando un sistema de HPLC preparativa.

10 Instrumento: SFC-80 (Thar, Waters)

Columna: Chiralpak OJ-H 30\*250 mm 5 um (Daicel)

Temperatura de la columna: 40°C

15 Fase móvil: CO<sub>2</sub>/Etanol = 85/15

Flujo: 80 g/min

Contrapresión: 100 bar

5 Tiempo cíclico de inyección continua: 4,4 min

Carga por inyección: 23 mg

10 Tiempo de retención del primer diastereoisómero (1-a): 3,07 min

Tiempo de retención del segundo diastereoisómero (1-b): 3,95 min

Los espectros de <sup>1</sup>H NMR y masas están de acuerdo con las estructuras de los 2 productos esperados. El producto 1 corresponde en efecto a las mezclas de 1-a y 1-b.

15 Ejemplo 34: Demostración de la actividad con respecto a la melanogénesis constitutiva

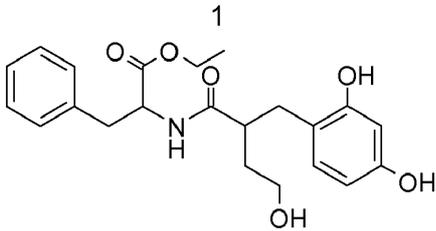
Una prueba biológica demostraba la actividad despigmentante de los compuestos I. El efecto modulador sobre la melanogénesis del compuesto 1 se midió según el método descrito en la patente FR-A-2 734 825, y en el artículo de R. Schmidt, P. Krien y M. Régnier, Anal. Biochem., 235(2), 113-18, 1996. Esta prueba se lleva a cabo sobre un cocultivo de queratinocitos y melanocitos.

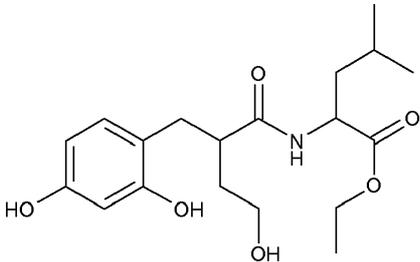
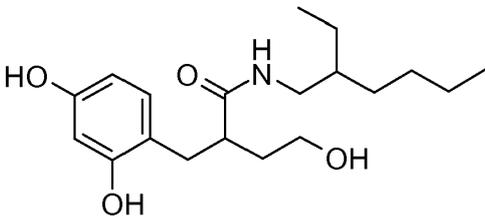
20 Para el compuesto de prueba, se determinaron los siguientes:

- la citotoxicidad, al estimar la incorporación de leucina,
- la actividad inhibidora sobre la síntesis de melanina, al estimar la relación de la incorporación de tiouracilo a la incorporación de leucina, relativa a 100% para el control (el control corresponde a la prueba realizada sin compuesto de prueba). Se determinaron los valores de IC<sub>50</sub> (concentración para la que se inhibe 50% de la síntesis de la melanina).

La prueba también se llevó a cabo con arbutina y ácido kójico, que son compuestos despigmentantes conocidos.

30 Los resultados se cotejan en la siguiente tabla:

Compuesto	Citotoxicidad sobre el cocultivo	IC <sub>50</sub>
Arbutina	No citotóxico	No alcanzada (o mayor de 500 μM)
Ácido kójico	100 μM	No alcanzada (o mayor de 500 μM)
	No citotóxico	0,15 μM
1-a	No citotóxico	6,9 μM
1-b	No citotóxico	25,3 μM

<p style="text-align: center;">6</p> 	<p style="text-align: center;">No citotóxico</p>	<p style="text-align: center;">100 <math>\mu</math>M</p>
<p style="text-align: center;">18</p> 	<p style="text-align: center;">50 <math>\mu</math>M</p>	<p style="text-align: center;">25,2 <math>\mu</math>M</p>

Se muestra así que los compuestos según la invención son eficaces para inhibir la melanogénesis y por otra parte son más eficaces que la arbutina y el ácido kójico.

5 Prueba sobre muestras de epidermis reconstruidas pigmentadas

Composiciones que comprenden 300  $\mu$ M de compuesto 1 en DMSO se aplicaron a muestras de epidermis reconstruidas pigmentadas (cfr. EP 1 878 790). El control es DMSO. La melanina se cuantificó mediante análisis por imagen de rodajas histológicas después de la tinción con colorante Fontana Masson. Cada muestra de epidermis coloreada se fotografió en toda su longitud usando una cámara conectada a un microscopio. La melanina se establece como umbral y el número de píxeles de melanina se mide en cada campo usando un software de análisis de imágenes automatizado. Se realiza una prueba estadística no paramétrica a fin de determinar la significación de las medidas (prueba de Mann-Whitney).

15 El modelo de estudio estándar de epidermis reconstruida pigmentada fue publicado por:

Regnier M, Duval C, Galey JB, Philippe M, Lagrange A, Tuloup R, Schmidt R, Cellular and Molecular Biology, 1999, 45, 7, 969-980: "Keratinocyte-Melanocyte co-cultures and pigmented reconstructed human epidermis: models to study modulation of melanogenesis".

Aplicación tópica	DMSO 1/1000	Compuesto 1 300 $\mu$ M
Número de imágenes	60	78
Superficie media	368,5	264,2
2SEM	13,8	10,28
Prueba de la t		0,0006
Porcentaje (normalizado)	100	71,7
2SEM (normalizado)	3,74	2.89

20 Se evaluó una actividad despigmentante significativa a 300  $\mu$ M para el compuesto 1 (valor de  $p < 0,05$ : actividad despigmentante significativa).

Ejemplo 35: Uso de una formulación cosmética

Se prepara un gel despigmentante para la piel, que comprende (% en peso):

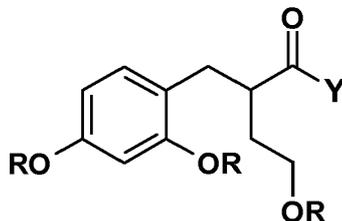
Compuesto 1 (Ejemplo 1)		2%
Carbómero (Carbopol 981 de Lubrizol)		1%
Agente conservante	CS	
Agua	CS	100%

5 La composición, aplicada a la piel, hace posible atenuar manchas pardas.

Se preparan composiciones similares con los compuestos 5, 6 y 18.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

- 5
- R indica un átomo de hidrógeno;
  - Y indica un radical elegido de OR' y NAR'';
  - R' indica un radical elegido de:
    - a) -H;
    - b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C20 o insaturado C2-C20 o ramificado C3-C20 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O, -CO- o una combinación de los mismos tal como -NHCO- o -NHCONH-, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos de:
      - 10 i) -OR5
      - ii) -SR5
      - 15 iii) -NR6R7
      - iv) -CONHR6
      - v) -CONR6R7
      - vi) -COOR6
      - vii) -NHCONHR6
      - 20 viii) -C(O)-alquilo(C1-C4)
      - ix) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;
      - x) un heterociclo de 5 a 8 miembros no aromático saturado o insaturado, que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8 o alquilo C1-C4; siendo posiblemente uno de los miembros del anillo un grupo carbonilo;
      - 25 c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales elegidos de grupos alcoxi C1-C8 y alquilo C1-C8;
      - 30 eligiéndose R5 de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8;

eligiéndose R6 y R7, que pueden ser idénticos o diferentes, de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8; un grupo alquil(C1-C4)-(hetero)-arilo(C6) que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, especialmente un grupo bencilo;

- 5 formando posiblemente R6 y R7, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10;

A indica un radical elegido de:

- 10 a) -H;

b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C20 o insaturado C2-C20 o ramificado C3-C20 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O, -CO- o una combinación de los mismos tal como -NHCO- o -NHCONH-, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos de:

- 15 i) -OR15

ii) -SR15

iii) -NR16R17

iv) -CONHR16

v) -CONR16R17

- 20 vi) -COOR16

vii) -NHCONHR16

viii) -C(O)-alquilo(C1-C4)

ix) un grupo (hetero)-arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

- 25 x) un heterociclo de 5 a 8 miembros no aromático saturado o insaturado, que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8 o alquilo C1-C4; siendo posiblemente uno de los miembros del anillo un grupo carbonilo;

- 30 c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales elegidos de grupos alcoxi C1-C8 y alquilo C1-C8;

xi) -NH-C=NH(NH<sub>2</sub>) (grupo guanidino)

d) -NR12R13;

e) -OR14;

f) -C(O)NHR14;

- 35 g) C(O)-alquilo(C1-C10)

indicando R12 y R13, que pueden ser idénticos o diferentes, un radical elegido de:

- a) -H;

b) un grupo alquilo saturado lineal C1-C10 o insaturado C2-C10 o ramificado C3-C10 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O, -CO- o una combinación de los mismos tal como -NHCO- o -NHCONH-, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de -OR5;

5 c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8; formando posiblemente R2 y R3, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10 que contiene opcionalmente uno o más radicales elegidos de hidroxilo y alcoxi C1-C4;

10 indicando R14 un radical elegido de:

a) -H;

b) un grupo alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o cíclico C3-C8, opcionalmente sustituido con uno o más grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de:

i) -COOR16;

15 ii) un radical (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

20 eligiéndose R15 de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8; eligiéndose R16 y R17, que pueden ser idénticos o diferentes, de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8; un grupo alquil(C1-C4)-(hetero)arilo(C6) que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, especialmente un grupo bencilo;

25 eligiéndose R16 y R17, que pueden ser idénticos o diferentes, de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8; un grupo alquil(C1-C4)-(hetero)arilo(C6) que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, especialmente un grupo bencilo; un radical acetilo;

30 formando posiblemente R16 y R17, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10;

R" indica un radical elegido de:

35 a) -H;

b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C20 o insaturado C2-C20 o ramificado C3-C20 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O, -CO- o una combinación de los mismos tal como -NHCO- o -NHCONH-, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos de:

40 i) -OR25

ii) -SR25

iii) -NR26R27

iv) -CONHR26

v) -CONR26R27

vi) -COOR<sub>26</sub>

vii) -NHCONHR<sub>26</sub>

viii) -C(O)-alquilo(C1-C4)

5 ix) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

x) un heterociclo de 5 a 8 miembros no aromático saturado o insaturado, que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8 o alquilo C1-C4; siendo posiblemente uno de los miembros del anillo un grupo carbonilo;

10 c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales elegidos de grupos alcoxi C1-C8 y alquilo C1-C8;

eligiéndose R<sub>25</sub> de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8;

15 eligiéndose R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub>, que pueden ser idénticos o diferentes, de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8; un grupo alquil(C1-C4)-(hetero)arilo(C6) que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, especialmente un grupo bencilo; formando posiblemente R<sub>26</sub> y R<sub>27</sub>, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, que puede  
20 contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10;

entendiéndose que A y R" pueden formar, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros saturado o insaturado, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u  
25 opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10 o hidroxialquilo C1-C10 o CO<sub>2</sub>T, indicando T un átomo de hidrógeno o un radical alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10,

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos, los isómeros ópticos de los mismos y las mezclas racémicas de los mismos, solos o como una mezcla.

30 2. Compuestos según la reivindicación precedente, en los que:

R indica un átomo de hidrógeno;

35 Y indica un radical elegido de OR' y NAR";

R' indica un radical elegido de:

a) -H;

40 b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C10 o insaturado C2-C10 o ramificado C3-C10 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O, -CO- o una combinación de los mismos tal como -NHCO- o -NHCONH-, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR<sub>5</sub>; eligiéndose R<sub>5</sub> de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C4;

c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales elegidos de alcoxi C1-C8 y alquilo C1-C8;

45 A indica un radical elegido de:

a) -H;

50 b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C20 o insaturado C2-C20 o ramificado C3-C20 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O, -CO- o una combinación de los mismos tal como -NHCO- o -NHCONH-, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos de:

i) -OR15

ii) -SR15

5 iii) -NR16R17

iv) -CONHR16

10 vi) -COOR16

ix) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

15 x) un heterociclo de 5 a 8 miembros no aromático saturado o insaturado, que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8 o alquilo C1-C4; siendo posiblemente uno de los miembros del anillo un grupo carbonilo;

c) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales elegidos de grupos alcoxi C1-C8 y alquilo C1-C8;

20 d) -NR12R13;

e) -OR14;

indicando R12 y R13, que pueden ser idénticos o diferentes, un radical elegido de:

a) -H;

b) un grupo alquilo C1-C4 saturado lineal;

25 c) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

formando posiblemente R12 y R13, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10 que contiene opcionalmente uno o más radicales elegidos de hidroxilo y alcoxi C1-C4;

30 indicando R14 un radical elegido de:

a) -H;

35 b) un grupo alquilo C1-C10 saturado lineal opcionalmente sustituido con uno o más radicales fenilo idénticos o diferentes, estando dichos radicales fenilo opcionalmente sustituidos con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

eligiéndose R15 de H, un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8;

40 eligiéndose R16 y R17, que pueden ser idénticos o diferentes, de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8; un grupo alquil(C1-C4)-(hetero)arilo(C6) que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, especialmente un grupo bencilo; un radical acetilo;

45 formando posiblemente R16 y R17, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10;

R" indica un radical elegido de:

a) -H;

b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C10 o ramificado C3-C10, opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR25 idénticos o diferentes;

eligiéndose R25 de H y un grupo hidrocarbonado alquilo C1-C10.

5 3. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en los que:

• R indica un átomo de hidrógeno;

• Y indica un radical elegido de OR' y NAR";

10 R' indica un radical elegido de:

a) -H;

15 b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C10 o insaturado C2-C10 o ramificado C3-C10 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, metoxi o etoxi;

20 A indica un radical elegido de:

a) -H;

25 b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C10 o insaturado C2-C10 o ramificado C3-C10 o cíclico C3-C8, opcionalmente interrumpido con uno o más átomos de oxígeno, y/u opcionalmente sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos de:

i) -OR15

30 ii) -NR16R17

vi) -COOR16

35 ix) un grupo (hetero)arilo C5-C12, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

x) un heterociclo de 5 a 8 miembros no aromático saturado o insaturado, que comprende uno o más heteroátomos elegidos de O, N y S, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8 o alquilo C1-C4;

40 c) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más radicales elegidos de hidroxilos y/o metoxi y/o etoxi;

d) -NR12R13;

45 e) -OR14;

indicando R12 y R13, que pueden ser idénticos o diferentes, un radical elegido de:

a) -H;

50 b) un grupo alquilo saturado lineal C1-C4;

c) un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilos y/o con uno o más radicales alcoxi C1-C8;

55 indicando R14 un radical elegido de:

a) -H;

b) un grupo alquilo saturado lineal C1-C4 opcionalmente sustituido con un radical fenilo;

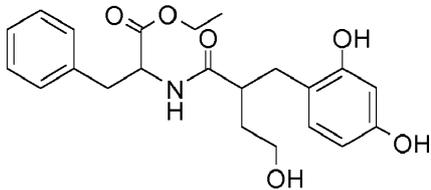
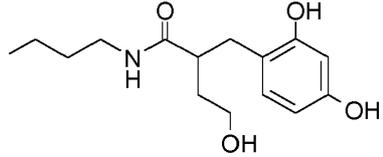
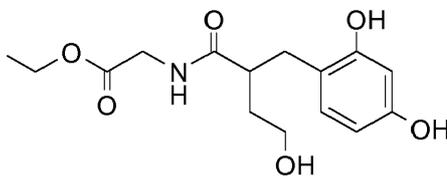
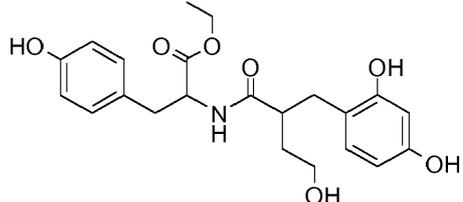
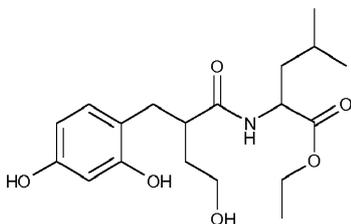
60 eligiéndose R15 de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C4 o ramificado C3-C4;

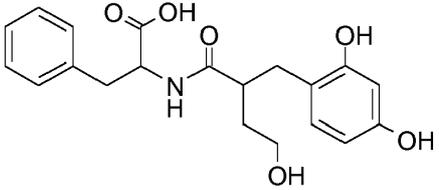
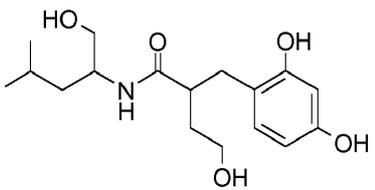
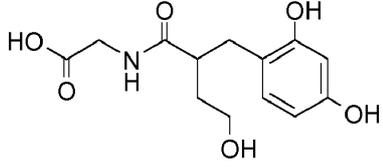
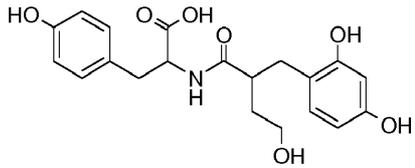
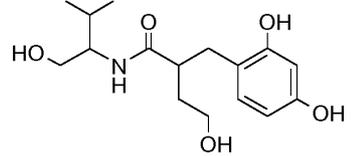
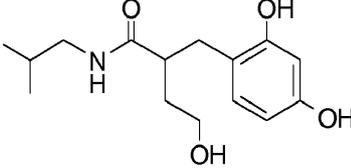
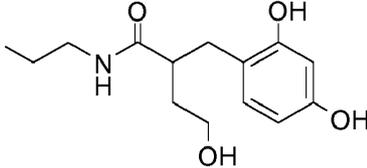
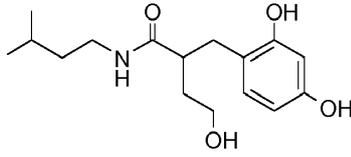
eligiéndose R16 y R17, que pueden ser idénticos o diferentes, de H y un grupo hidrocarbonado alquilo saturado lineal C1-C10 o ramificado C3-C10 o insaturado C2-C10 o cíclico C3-C8; un grupo alquil(C1-C4)-(hetero)-arilo(C6) que contiene opcionalmente un átomo de nitrógeno, especialmente un grupo bencilo; un radical acetilo;

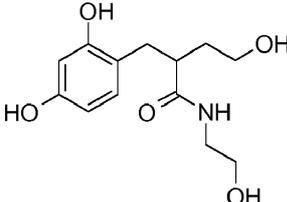
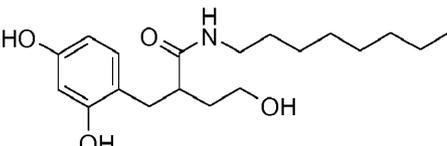
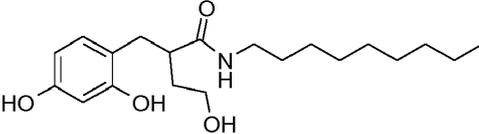
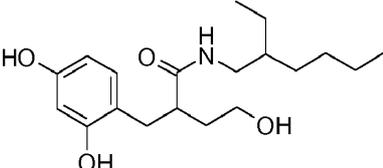
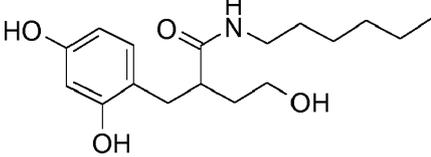
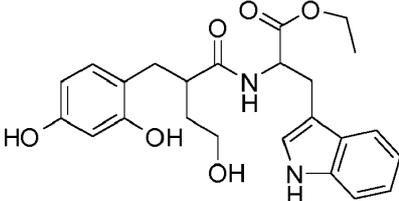
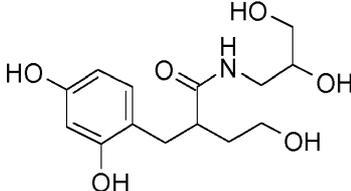
formando posiblemente R16 y R17, con el nitrógeno que los soporta, un heterociclo de 5 a 8 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos o grupos elegidos de N, O y -CO- y/u opcionalmente sustituido con una cadena hidrocarbonada C1-C10;

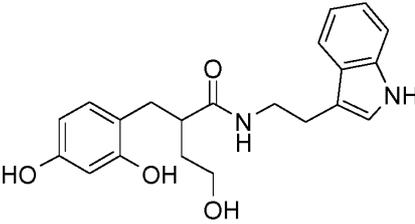
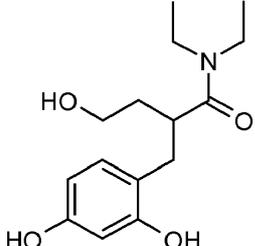
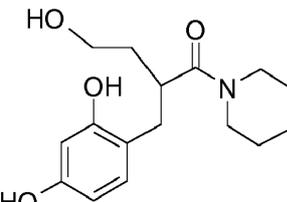
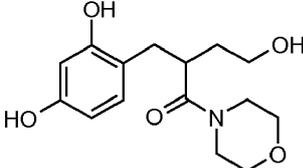
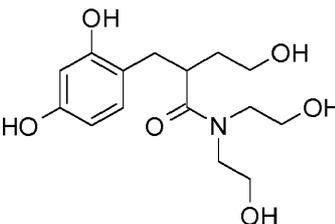
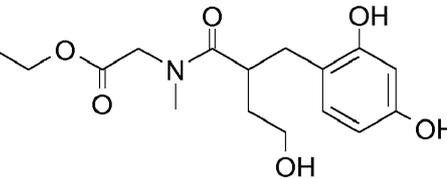
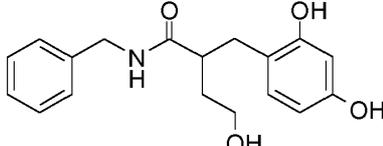
- 5 R" indica un radical elegido de:
- a) -H;
- 10 b) un grupo alquilo lineal saturado C1-C10 o ramificado C3-C10, opcionalmente sustituido con uno o más grupos -OR25 idénticos o diferentes; eligiéndose R25 de H y un grupo hidrocarbonado alquilo C1-C4.

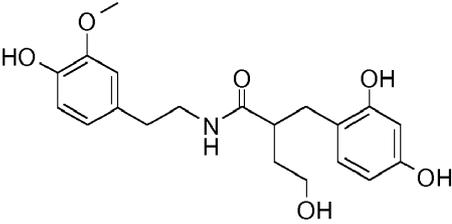
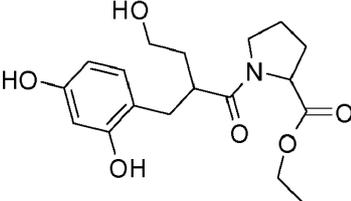
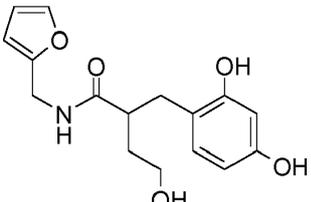
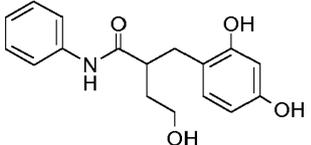
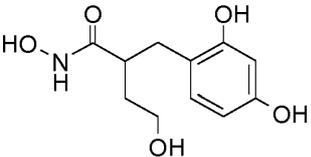
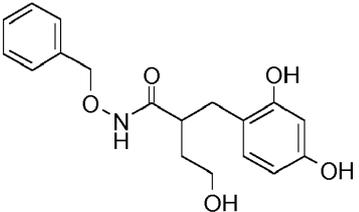
4. Compuestos según una de las reivindicaciones precedentes, elegidos de:

Nº	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

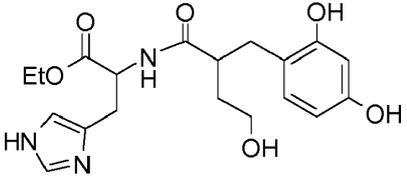
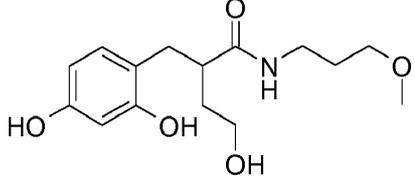
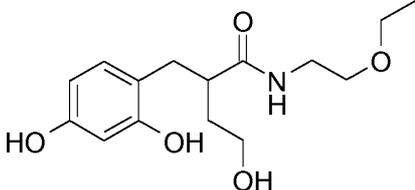
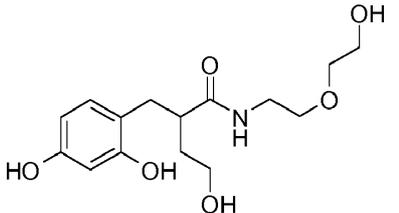
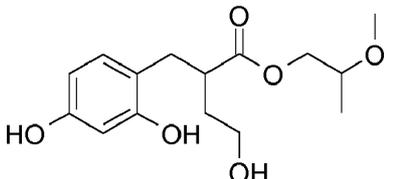
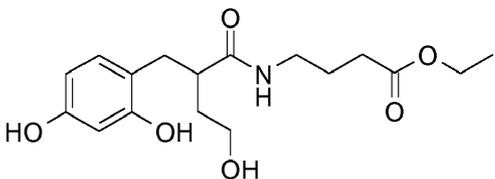
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

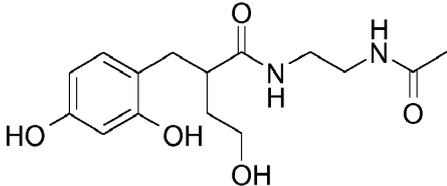
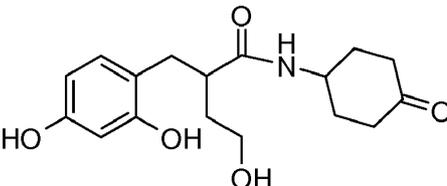
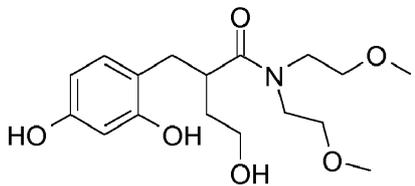
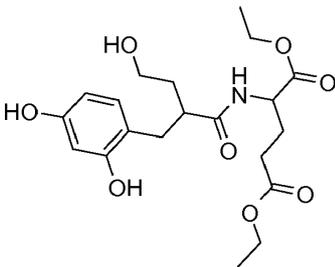
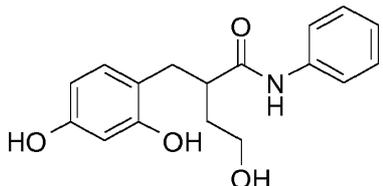
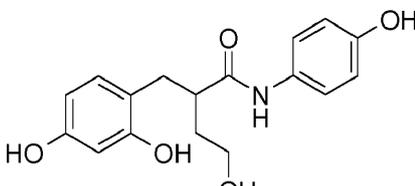
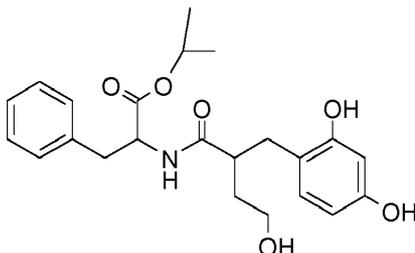
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	
45	

46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

y las sales de los mismos, los solvatos de los mismos, los isómeros ópticos de los mismos y las mezclas racémicas de los mismos, solos o como una mezcla.

5. Composición que comprende, en un medio fisiológicamente aceptable, un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

6. Composición según la reivindicación precedente, caracterizada por que el compuesto (I) está presente en un contenido de entre 0,01% y 10% en peso con relación al peso total de la composición.

7. Composición según las reivindicaciones precedentes 5 o 6, caracterizada por que el compuesto (I) está presente en un contenido de entre 0,1% y 5% en peso con relación al peso total de la composición.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada por que comprende al menos un adyuvante elegido del grupo formado por: agua, disolventes orgánicos, aceites hidrocarbonados, aceites silicónicos, ceras, pigmentos, cargas, colorantes, tensioactivos, emulsionantes; agentes activos cosméticos, agentes de protección UV, polímeros, espesantes, agentes conservantes, fragancias, bactericidas, ceramidas, absorbentes de olores y antioxidantes.

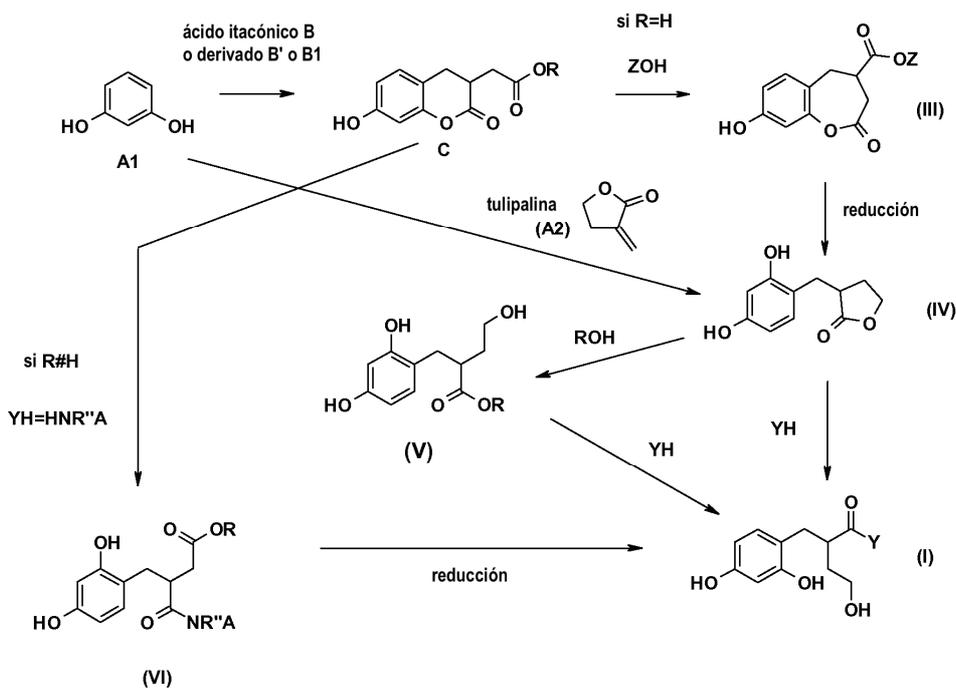
9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizada por que comprende al menos un agente activo elegido de: agentes descamantes; calmantes; agentes fotoprotectores orgánicos o minerales; humectantes; agentes despigmentantes; agentes antiglicantes; inhibidores de NO-sintasa; agentes que estimulan la síntesis de macromoléculas dérmicas o epidérmicas y/o que previenen su descomposición; agentes que estimulan la proliferación de fibroblastos y/o queratinocitos o que estimulan la diferenciación de queratinocitos; relajantes musculares y/o agentes dermorrelajantes; agentes tensionadores; agentes anticontaminantes y/o eliminadores de radicales libres; agentes que actúan sobre la circulación capilar; agentes que actúan sobre el metabolismo energético de las células; y mezclas de los mismos.

10. Procedimiento cosmético no terapéutico para despigmentar, aclarar y/o blanquear materiales queratínicos, que comprende la aplicación de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9.

11. Procedimiento según la reivindicación precedente, para despigmentar, aclarar y/o blanquear la piel.

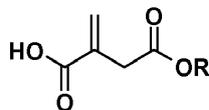
12. Uso cosmético no terapéutico de un compuesto de fórmula (I) según se define de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como un agente para blanquear, aclarar y/o despigmentar materiales queratínicos.

13. Procedimiento para preparar los compuestos de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las siguientes fases:



40 que comprende las siguientes etapas:

a) reacción de resorcinol (A1) con ácido itacónico (B) o con su anhídrido (B') o con uno de sus ésteres de fórmula (B1)



B1

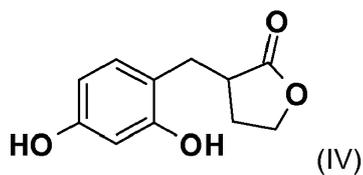
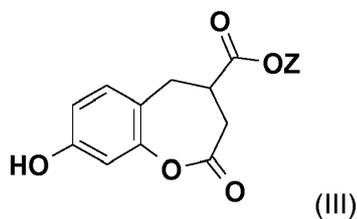
5 en la que R indica H o un grupo alquilo lineal C1-C6 o ramificado C3-C6, para formar un compuesto C, y este compuesto se activa a continuación para formar un heterociclo de fórmula (III), que a continuación se somete a una etapa de reducción para formar el producto intermedio (IV) que da acceso a los compuestos (I),

10 Z indica H o un grupo alquilo lineal (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo alquilo ramificado (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

Y indica un radical elegido de OR' y NAR".

14. Compuestos intermedios de fórmulas (III) y (IV)

15



en las que Z indica H o un grupo alquilo lineal (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo alquilo ramificado (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).