

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 316**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 19/00** (2006.01)

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2014 PCT/EP2014/075319**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15090851**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2014 E 14800104 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 3082752**

54 Título: **Uso de alquilamidotiazoles en preparaciones cosméticas o dermatológicas para la profilaxis y el tratamiento de piel sensible**

30 Prioridad:  
**19.12.2013 DE 102013226711**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.07.2020**

73 Titular/es:  
**BEIERSDORF AG (100.0%)  
Unnastraße 48  
20253 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:  
**KOLBE, LUDGER;  
SCHERNER, CATHRIN;  
WENSORRA, URSULA y  
MANN, TOBIAS**

74 Agente/Representante:  
**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 773 316 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

Uso de alquilamidotiazoles en preparaciones cosméticas o dermatológicas para la profilaxis y el tratamiento de piel sensible

5 La presente invención se refiere al uso de alquilamidotiazoles en preparaciones cosméticas o dermatológicas para la profilaxis y el tratamiento de piel sensible, picor, así como de manifestación inflamatoria en la piel humana.

10 Los cambios asociados al proceso del envejecimiento y los factores extrínsecos (por ejemplo, daño de la barrera de la piel, acción de luz UV, sustancias irritantes o causantes de alergia, acción mecánica, por ejemplo, por el afeitado) pueden conducir a una irritación de la piel. Por irritación de la piel debe entenderse en relación con esta solicitud cualquier cambio de la piel que provoca en el hombre o animal incomodidad sensorial o/y se caracteriza por una piel seca, enrojecida y/o inflamada. A este respecto, el término incomodidad sensorial también comprende evidentemente estados tales como picor o dolor. La irritación de la piel puede comprender en particular estados de la piel fenomenológicamente distintos: piel sensible, piel delicada, incluido cuero cabelludo sensible, piel vulnerable, piel seca, piel atópica y psoriásica, piel irritada, rosácea, piel inflamada, así como cambios de la piel en el caso de diabetes mellitus, que en el grado de gravedad respectivamente más alto se manifiesta en un enrojecimiento de la piel, el denominado eritema.

20 El problema "piel sensible" afecta a un número cada vez mayor de adultos y niños. Entretanto se parte de que hasta el 50 % de la población tiene una piel sensible (L. Misery et al., Ann. Dermatol. Venereol. 2005, 132, 425-429). Con piel sensible se designa una piel con un umbral de irritación reducido para irritantes, tal como piel hiperreactiva e intolerante, pero también atópica. En el caso de los seres humanos con piel sensible, delicada o vulnerable puede observarse un fenómeno denominado "escozor" (del inglés "to sting" = herir, arder, doler). Fenómenos molestos típicos en relación con los términos "escozor" o "piel sensible" son enrojecimiento de la piel, hormigueo, cosquilleo, tirantez y ardor de la piel y picor. Pueden ser causados por condiciones ambientales estimulantes como, por ejemplo, masaje, acción de tensioactivos, acción de otras sustancias químicas tales como, por ejemplo, ácido láctico, influencia del tiempo tal como calor, frío, sequedad, pero también calor húmedo, radiación térmica y radiación UV, por ejemplo del sol, o estrés psicológico.

30 El cuero cabelludo "sensible" también se caracteriza por enrojecimiento de la piel, hormigueo, cosquilleo, ardor y picor. Los causantes son, por ejemplo, jabón, champús u otros productos de cuidado capilar, tensioactivos, agua dura con altas concentraciones de cal y/o estrés mecánico. El eritema y la hiperseborrea (producción excesiva de sebo) del cuero cabelludo, así como la caspa, están frecuentemente asociados a los fenómenos descritos.

35 En aproximadamente el 10-20 % de la población de los países industrializados, con tendencia creciente, se observa atopia, una hipersensibilidad familiar de la piel y de las membranas mucosas hacia sustancias medioambientales, con elevada disposición a desarrollar reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato (alergias) hacia sustancias del medio ambiente natural. La atopia está probablemente genéticamente condicionada. La atopia puede manifestarse como dermatitis atópica. A este respecto, la barrera de la piel se daña, la piel se inflama frecuentemente y pica.

45 Se conoce en general la acción eritematosa de la parte ultravioleta de la radiación solar o de la radiación artificial sobre la piel. Mientras que los rayos con una longitud de onda que es inferior a 290 nm (el denominado intervalo UVC), son absorbidos por la capa de ozono en la atmósfera terrestre, los rayos en el intervalo entre 290 nm y 320 nm, el denominado intervalo UVB, provocan un eritema, una simple quemadura solar o incluso quemaduras más o menos graves. Las manifestaciones de la piel eritematosas también aparecen como síntomas concomitantes en ciertas enfermedades o irregularidades de la piel, por ejemplo, acné, inflamaciones de la piel inducidas de manera bacteriana, reacciones cutáneas, dermatografismo, la inflamación de la piel en general, erupción serpiginosa, erisipela, culebrilla, congelaciones o quemaduras. La rosácea representa a este respecto una forma especial de enrojecimiento de la piel. Por tanto, también pueden utilizarse ventajosamente en general preparaciones de acción antiinflamatoria para reducir enrojecimientos de la piel causados por enfermedades, y en especial la rosácea, suprimirlos durante un periodo de tiempo prolongado y prevenir en gran medida la recurrencia.

55 Las inflamaciones de la piel que van acompañadas de enrojecimiento y picor también son causadas por picaduras de insecto. Por tanto, los agentes antiinflamatorios también pueden contribuir a reducir los efectos de una picadura de insecto, tal como por ejemplo enrojecimiento, formación de ronchas, picor e hinchazones dolorosas de la piel, suprimirlos durante un periodo de tiempo prolongado y prevenir la recurrencia.

60 Los eritemas también aparecen intensificados en la zona del pañal en niños pequeños, tanto más de lactantes (dermatitis del pañal). La incontinencia, una molestia que aparece especialmente intensificada en la edad madura, también está frecuentemente asociada a eritemas y enrojecimiento de la piel como consecuencia de la exposición permanente a humedad y sustancias irritantes (dermatitis por incontinencia).

65 Aunque en los campos técnicos mencionados ya se utiliza una pluralidad de principios activos con acción reductora de la irritación de la piel, todavía se siguen buscando alternativas.

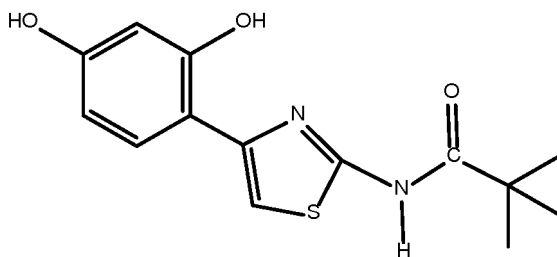
Por tanto, en la industria cosmética y farmacéutica existe una necesidad continua de agentes con acción reductora de la irritación de la piel. A este respecto, en la búsqueda de agentes de acción antiinflamatoria correspondientes debe observarse a este respecto que las sustancias usadas en los productos cosméticos y/o farmacéuticos deben ser lo siguiente

- 5
- toxicológicamente inocuas,
  - bien toleradas por la piel,
  - estables (en particular en formulaciones cosméticas y/o farmacéuticas habituales),
  - preferentemente de olor débil o (en gran medida) inodoras,
- 10
- preferentemente incoloras y que no destiñan, y
  - que puedan fabricarse económicamente (es decir, con la utilización de procedimientos estándar y/o a partir de precursores estándar).

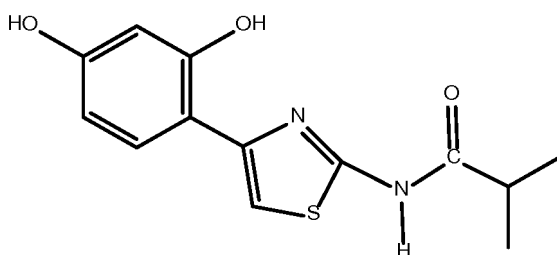
15 La búsqueda de sustancias (activas) adecuadas que posean suficientemente una o varias de las propiedades mencionadas, se dificulta para el experto por el hecho de que no existe, por un lado, una clara dependencia entre la estructura química de una sustancia y su actividad antiinflamatoria, así como, por otra parte, su estabilidad. Además, no hay ninguna relación predecible entre la acción antiinflamatoria, la inocuidad toxicológica, la tolerancia por parte de la piel y/o la estabilidad.

20 Por tanto, era el objetivo de la presente invención especificar un principio activo antiinflamatorio que cumpla preferentemente una o varias de las condiciones adicionales previamente mencionadas y con especial preferencia todas las condiciones previamente mencionadas. Sorprendentemente, se ha comprobado que el uso cosmético de alquilamidotiazoles en preparaciones cosméticas para la profilaxis y el tratamiento de piel sensible, picor, piel seca, así como de manifestaciones inflamatorias en la piel humana, se caracteriza por que el o los alquilamidotiazoles presentan la siguiente estructura:

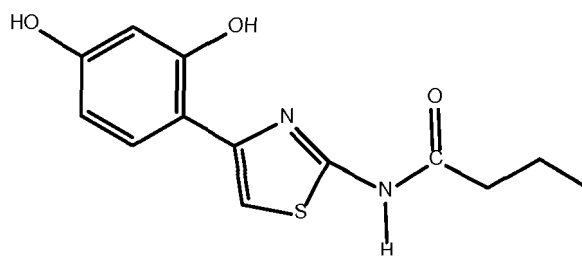
25



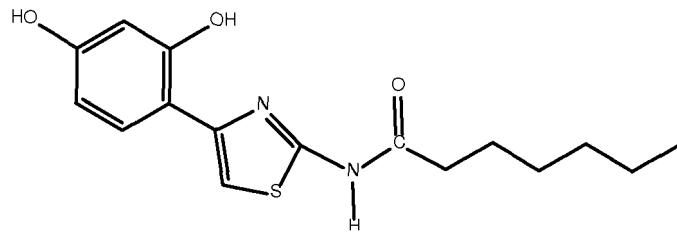
30 N-(4-(2,4-dihydroxyfenil)tiazol-2-il)pivalamidas



N-(4-(2,4-dihydroxyfenil)tiazol-2-il)isobutiramidas

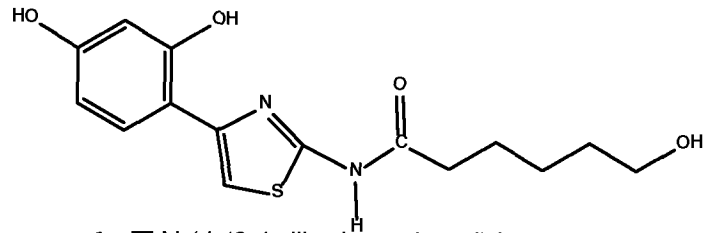


35 N-(4-(2,4-dihydroxyfenil)tiazol-2-il)butiramidas



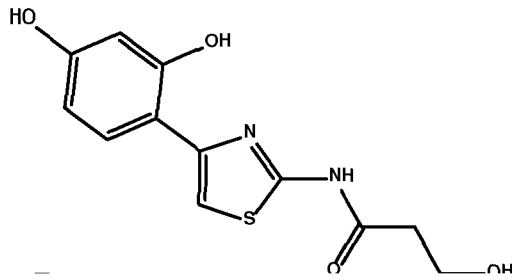
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)heptanamidas

5



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

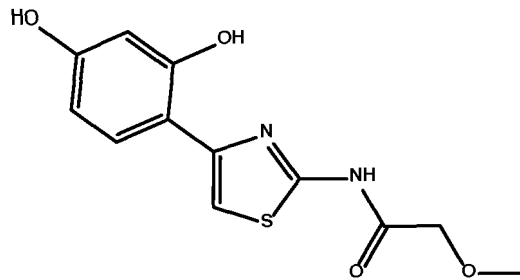
10



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

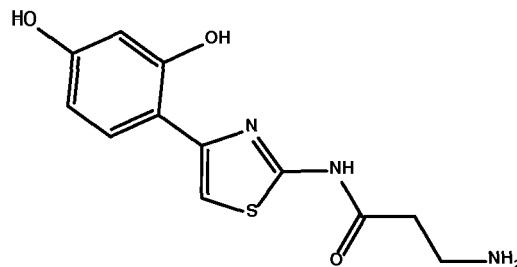
15

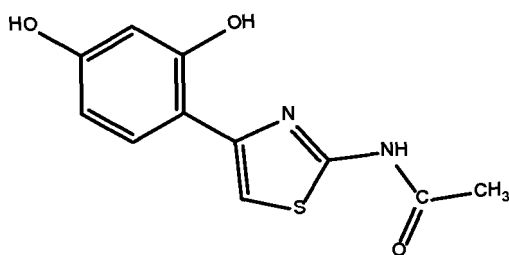
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)-2-metoxiacetamidas



20

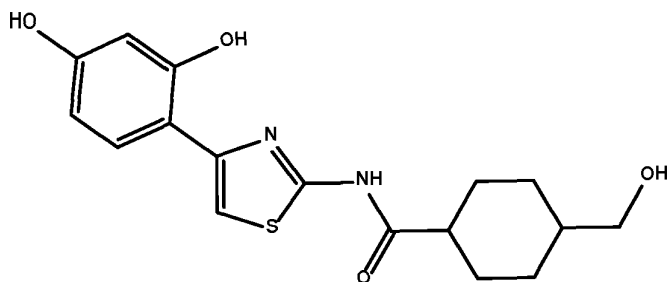
3-amino-N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)propanamidas





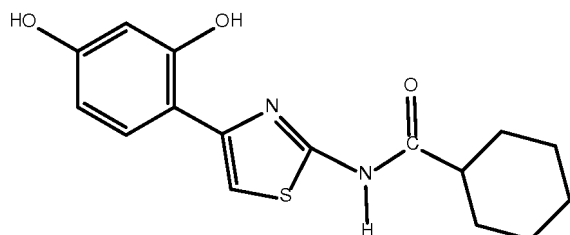
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)acetamidas

5

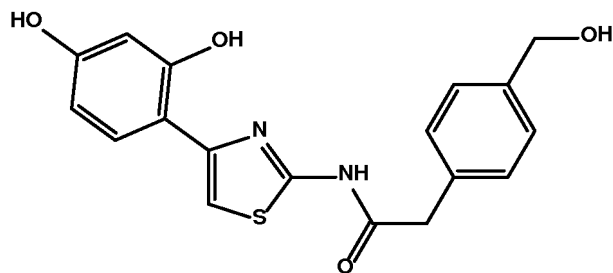


N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamidas

10



N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)ciclohexanocarboxamidas y



15 N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)-2-(4-hidroximetil)fenil)acetamidas ayuda a las desventajas del estado de la técnica.

De acuerdo con la invención son también alquilamidotiazoles de las estructuras anteriores para la profilaxis y/o el tratamiento médicos de piel sensible, picor, piel seca, así como de manifestaciones inflamatorias en la piel humana.

20 Preferentemente las preparaciones cosméticas o dermatológicas de acuerdo con la invención contienen del 0,000001 al 10 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,0001 al 3 % en peso, y de manera muy especialmente preferente del 0,001 al 1 % en peso, de alquilamidotiazoles, con respecto al peso total de las preparaciones.

25 En la aplicación de los principios activos usados de acuerdo con la invención o preparaciones cosméticas o dermatológicas tópicas con un contenido activo de principios activos usados de acuerdo con la invención es posible sorprendentemente un tratamiento eficaz de, pero también una profilaxis, en estados de la piel deficitarios, sensibles o hipoactivos o estados deficitarios, sensibles o hipoactivos de afecciones cutáneas y/o manifestaciones inflamatorias y/o picor.

30 De acuerdo con la invención es en particular extraordinariamente ventajoso usar el principio activo usado de acuerdo con la invención o preparaciones cosméticas o dermatológicas tópicas con un contenido eficaz de principio activo usado de acuerdo con la invención para el tratamiento cosmético o dermatológico o la profilaxis de estados de la piel no deseados.

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

5 La profilaxis o el tratamiento cosmético o dermatológico con el principio activo usado de acuerdo con la invención o con las preparaciones cosméticas o dermatológicas tópicas con un contenido eficaz de principio activo usado de acuerdo con la invención tiene lugar habitualmente, concretamente de tal manera que el principio activo usado de acuerdo con la invención o las preparaciones cosméticas o dermatológicas tópicas con un contenido eficaz de principio activo usado de acuerdo con la invención se aplique a los sitios de la piel afectados.

15 Ventajosamente, el principio activo usado de acuerdo con la invención puede incorporarse en preparaciones cosméticas y dermatológicas habituales que pueden encontrarse en distintas formas. Así, pueden representar, por ejemplo, una solución, una emulsión del tipo agua en aceite (W/O) o del tipo aceite en agua (O/W), o una emulsión múltiple, por ejemplo, del tipo agua en aceite en agua (W/O/W) o aceite en agua en aceite (O/W/O), una hidrodispersión o lipodispersión, una emulsión Pickering, un gel, una barra sólida o también un aerosol.

20 Emulsiones de acuerdo con la invención en el sentido de la presente invención, por ejemplo, en forma de una crema, una loción, una leche cosmética son ventajosas y contienen, por ejemplo, grasas, aceites, ceras y/o otros cuerpos grasos, así como agua y uno o varios emulsionantes, tal como se usan normalmente para un tipo tal de formulación.

También es posible y ventajoso en el sentido de la presente invención introducir el principio activo usado de acuerdo con la invención en sistemas acuosos o preparaciones de tensioactivos para la limpieza de la piel y del pelo.

25 Naturalmente, el experto también sabe que composiciones cosméticas exigentes no son concebibles la mayoría de las veces sin los coadyuvantes y aditivos habituales. Entre ellos figuran, por ejemplo, agentes que aportan consistencia, cargas, perfume, colorantes, emulsionantes, principios activos adicionales tales como vitaminas o proteínas, agentes fotoprotectores, estabilizadores, repelentes de insectos, alcohol, agua, sales, sustancias de acción antimicrobiana, proteolítica o queratolítica, etc.

30 Cambiando lo que haya de cambiar, requisitos correspondientes se aplican a la formulación de preparaciones médicas.

35 Composiciones tópicas médicas en el sentido de la presente invención contienen por regla general uno o varios medicamentos en concentración eficaz. En aras de la simplicidad, para una clara distinción entre aplicación cosmética y médica y productos correspondientes se remite a las disposiciones legales de la República Federal de Alemania (por ejemplo, directiva de cosméticos, ley de alimentos y fármacos).

40 A este respecto también es ventajoso añadir el principio activo usado de acuerdo con la invención como aditivo a preparaciones que ya contienen otros principios activos para otros fines.

45 Correspondientemente, en el sentido de la presente invención, composiciones cosméticas o dermatológicas tópicas, dependiendo de su síntesis, pueden usarse, por ejemplo, como crema protectora de la piel, leche limpiadora, loción de protección solar, crema nutritiva, crema de día o de noche, etc. Dado el caso es posible y ventajoso usar las composiciones de acuerdo con la invención como base para formulaciones farmacéuticas.

Para la aplicación, las preparaciones cosméticas y dermatológicas se aplican de acuerdo con la invención en cantidad suficiente sobre la piel y/o el pelo de la forma habitual para cosméticos.

50 Se prefieren especialmente aquellas preparaciones cosméticas y dermatológicas que se encuentran presentes en forma de un protector solar. Ventajosamente, éstas pueden contener adicionalmente al menos otro filtro de UVA y/o al menos otro filtro de UVB y/o al menos un pigmento inorgánico, preferentemente un micropigmento inorgánico.

55 Las preparaciones cosméticas y dermatológicas pueden contener de acuerdo con la invención coadyuvantes cosméticos tal como se usan habitualmente en tales preparaciones, por ejemplo conservantes, bactericidas, perfumes, sustancias para evitar la formación de espuma, colorantes, pigmentos, que tienen una acción colorante, espesantes, sustancias hidratantes y/o humectantes, grasas, aceites, ceras u otros constituyentes habituales de una formulación cosmética o dermatológica tales como alcoholes, polioles, polímeros, estabilizadores de espuma, electrolitos, disolventes orgánicos o derivados de silicona.

60 Se prefiere en general un contenido adicional de antioxidantes habituales. De acuerdo con la invención, como antioxidantes favorables para todas las aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas pueden usarse antioxidantes adecuados o habituales.

65 La cantidad de antioxidantes previamente mencionados (uno o varios compuestos) en las preparaciones asciende preferentemente a del 0,001 al 30 % en peso, de manera especialmente preferente del 0,05 - 20 % en peso, en particular del 1 - 10 % en peso, con respecto al peso total de la preparación.

Siempre y cuando la preparación cosmética o dermatológica en el sentido de la presente invención representa una solución o una emulsión o una dispersión, como disolventes pueden usarse:

- 5 - agua o soluciones acuosas  
- aceites, tales como triglicéridos del ácido cáprico o caprílico, pero preferentemente aceite de ricino;  
- grasas, ceras y otros cuerpos grasos naturales y sintéticos, preferentemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes de bajo número de C, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerol, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos alcanoicos de bajo número de C o con ácidos grasos;
- 10 - alcoholes, dioles o polioles de bajo número de C, así como sus éteres, preferentemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol, etilenglicol, etilenglicolmonoetil- o -monobutil éter, propilenglicolmonometil-, -monoetil- o -monobutil éter, dietilenglicolmonometil- o -monoetil éter y productos análogos.

15 En particular se usan mezclas de los disolventes previamente mencionados. En el caso de los disolventes alcohólicos, el agua puede ser un constituyente adicional.

Siempre y cuando la preparación cosmética o dermatológica en el sentido de la presente invención representa una solución o una emulsión o una dispersión, como disolventes pueden usarse:

- 20 - agua o soluciones acuosas  
- aceites, tales como triglicéridos del ácido cáprico o caprílico, pero preferentemente aceite de ricino;  
- grasas, ceras y otros cuerpos grasos naturales y sintéticos, preferentemente ésteres de ácidos grasos con alcoholes de bajo número de C, por ejemplo con isopropanol, propilenglicol o glicerol, o ésteres de alcoholes grasos con ácidos alcanoicos de bajo número de C o con ácidos grasos;
- 25 - alcoholes, dioles o polioles de bajo número de C, así como sus éteres, preferentemente etanol, isopropanol, propilenglicol, glicerol, etilenglicol, etilenglicolmonoetil- o -monobutil éter, propilenglicolmonometil-, -monoetil- o -monobutil éter, dietilenglicolmonometil- o -monoetil éter y productos análogos.

30 En particular se usan mezclas de los disolventes previamente mencionados. En el caso de los disolventes alcohólicos, el agua puede ser un constituyente adicional.

Como agentes expansores para preparaciones cosméticas y/o dermatológicas pulverizables a partir de recipientes de aerosol en el sentido de la presente invención son adecuados los agentes expansores licuados fácilmente volátiles conocidos habituales, por ejemplo hidrocarburos (propano, butano, isobutano), que pueden utilizarse solos o en mezcla entre sí. También puede usarse ventajosamente aire comprimido.

35

Naturalmente, el experto sabe que hay agentes de expansión no tóxicos que, en principio, serían adecuados para la realización de la presente invención en forma de preparados de aerosol, pero a los que, no obstante, deberá renunciarse debido al dudoso efecto sobre el medio ambiente u otras circunstancias concomitantes, en particular fluorocarburos y hidroclorofluorocarburos (HCFC).

40

Las preparaciones cosméticas en el sentido de la presente invención también pueden encontrarse como geles que además de un contenido eficaz de principio activo de acuerdo con la invención y disolventes normalmente usados para ello, preferentemente agua, también contienen espesantes orgánicos, por ejemplo, goma arábiga, goma xantana, alginato de sodio, derivados de celulosa, preferentemente metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o espesantes inorgánicos, por ejemplo silicatos de aluminio tales como por ejemplo bentonitas, o una mezcla de polietilenglicol y estearato o diestearato de polietilenglicol. El espesante está contenido en el gel, por ejemplo, en una cantidad entre el 0,1 y el 30 % en peso, preferentemente entre el 0,5 y el 15 % en peso.

45

50

Es ventajoso de acuerdo con la invención, utilizar, además de las combinaciones de acuerdo con la invención, otros filtros de UVA y/o filtros de UVB solubles en aceite en la fase lipídica y/u otros filtros de UVA y/o filtros de UVB solubles en agua en la fase acuosa.

55 Ventajosamente, las formulaciones de protector solar de acuerdo con la invención pueden contener sustancias adicionales que absorben radiación UV en el intervalo UVB, ascendiendo la cantidad total de las sustancias de filtro, por ejemplo, a del 0,1 % en peso al 30 % en peso, preferentemente del 0,5 al 10 % en peso, en particular del 1 al 6 % en peso, con respecto al peso total de las preparaciones, para proporcionar preparaciones cosméticas, que protegen la piel de todo el intervalo de radiación ultravioleta. También pueden servir como protectores solares.

60

#### **Detección de la eficacia:**

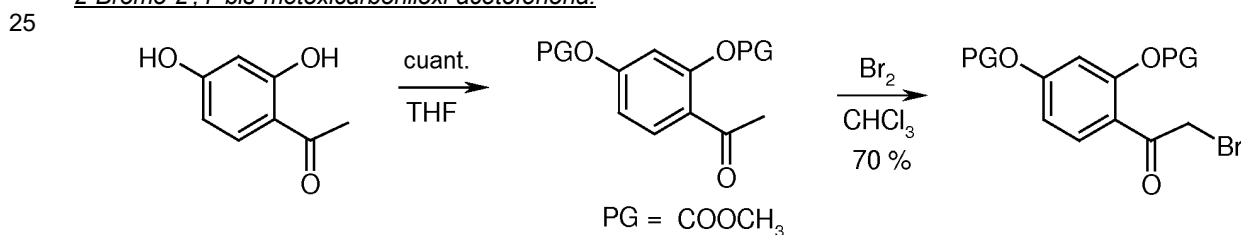
65 El factor kappa B nuclear (NFκB) es un regulador maestro de la inflamación. La expresión de muchos mediadores proinflamatorios (por ejemplo, citocinas y quimiocinas) está bajo el control de NFκB. Por tanto, la inhibición de la activación de NFκB es un mecanismo importante para minimizar procesos inflamatorios. Para la medición de la actividad de NFκB se utilizó un ensayo comercial de la empresa Cell Culture Service GmbH, Hamburgo. En esta

prueba, NFκB se activa mediante la adición del mediador pro-inflamatorio TNF-alfa. La adición de los alquilamidotiazoles de acuerdo con la invención previene de manera dependiente de la dosis el efecto de TNF-alfa. En la Figura 1 se muestra a modo de ejemplo que ya concentraciones muy bajas de N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-isobutiramida previenen la activación de NFκB inducida por TNF-alfa.

5 En experimentos adicionales se investigó si la inhibición de la activación de NFκB también reducía realmente la posterior secreción de mediadores pro-inflamatorios. A modo de ejemplo, en las figuras se documentan los resultados de dos experimentos. Mediante la incubación de fibroblastos dérmicos humanos con lipopolisacáridos (LPS), en estas células se indujo la formación de prostaglandina E<sub>2</sub> proinflamatoria y mediante un ELISA específico se determinó la concentración en el sobrenadante de cultivo celular, después de 24 horas de incubación con LPS y concentraciones crecientes de sustancias de acuerdo con la invención. Como es evidente a partir de la Figura 2 N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-isobutiramida reduce muy significativamente la liberación de PGE<sub>2</sub> hasta un nivel que es comparable al del patrón farmacológico diclofenaco. En el siguiente experimento se midió la liberación de interleucina 1β (IL-1β) de leucocitos sanguíneos después de la estimulación por LPS e incubación simultánea (durante 24 horas) con las sustancias de acuerdo con la invención. También en este caso los alquilamidotiazoles (en este caso a modo de ejemplo N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-isobutiramida) muestran una eficacia antiinflamatoria muy buena. A una concentración de 16,67 μM se alcanza una eficacia como a 500 ng de dexametasona, un corticosteroide súper potente. El nivel de efecto antiinflamatorio de los alquilamidotiazoles también se encuentra en el estándar farmacológico reconocido, aún cuando para ello deban utilizarse mayores concentraciones de sustancias de acuerdo con la invención.

Procedimientos de síntesis a modo de ejemplo de alquilamidotiazoles seleccionados:

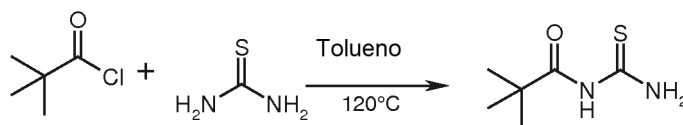
2-Bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona:



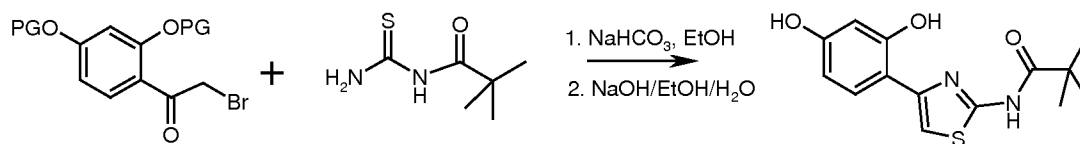
Mitchell, David; Doecke, Christopher W.; Hay, Lynne A.; Koenig, Thomas M.; Wirth, David D. Tetrahedron Letters, 1995

30 Una solución de 60 g (369 mmol) de 2,4-dihidroxiacetofenona y 186 ml de trietilamina en 900 ml de tetrahidrofurano se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota lentamente 93 ml de éster metílico de ácido clorofórmico en 400 ml de tetrahidrofurano. Se forma un precipitado blanco. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiente ha concluido la reacción (control por CCF). El residuo filtró por succión y se lavó con abundante tetrahidrofurano. El filtrado se trató en rotavapor hasta sequedad, se recogió en acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N y solución de NaCl (sat.) y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró el sulfato de magnesio y se concentró el acetato de etilo en el rotavapor. Se obtuvieron 105 g de 2,4-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 8,05 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,86 (d, 6H). El producto se utilizó sin purificación adicional. A una solución de 105 g de 2,4-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona en cloroformo (1000 ml) se añadieron gota a gota 63 g (392 mmol) de bromo en 450 ml de cloroformo en el plazo de 3 h. Después se agitó la reacción durante 15 min más a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó en rotavapor. El residuo se trituró en acetato de etilo/n-hexano, el precipitado generado se filtró por succión. La recrystalización en acetato de etilo/n-hexano proporcionó 100 g de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 8,11 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H) ppm; p.f. 73-74 °C.

45 N-(4-(2,4-Dihidroxifenil)tiazol-2-il)-pivalamida:



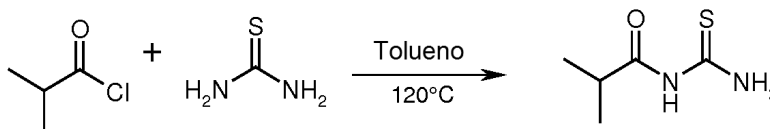




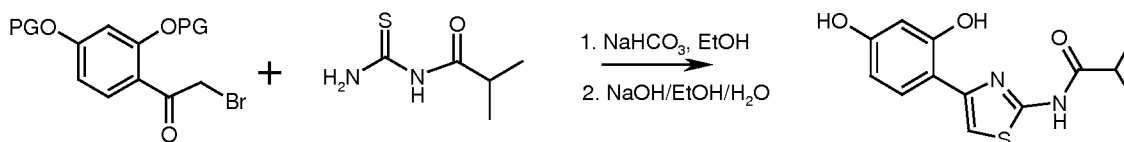
5 Se dispusieron 126 g (1,66 mmol) de tiourea en tolueno (1000 ml) y se añadieron gota a gota 100 g (829 mmol) de cloruro de pivaloilo. La solución de reacción se hirvió durante 3 horas a reflujo, generándose 2 fases. La fase superior se separó por decantación y se enfrió. Las agujas incoloras precipitadas se filtraron con succión y se lavaron con ciclohexano y se secaron a vacío. Rendimiento: 64 g. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 10,27 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 1,19 (s, 9H) ppm.

10 Se hirvieron 107,7 g (310 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona con 49,7 g (13,6 mmol) de N-pivaloiltiourea y 39,2 g (466 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$  en 1,2 l de etanol a reflujo durante 0,5 h. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 50,6 g (1,27 mol) de  $\text{NaOH}$  en 250 ml de agua. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la solución de reacción se recogió con 300 ml de agua y se neutralizó con  $\text{HCl}$  2 N. El precipitado generado se separó por filtración y se recristalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 80 g de tiazol. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 11,77 (sa, 1H), 11,02 (sa, 1H), 9,47 (sa, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 1,27 (s, 9H) ppm; p.f. 257-259 °C.

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



20

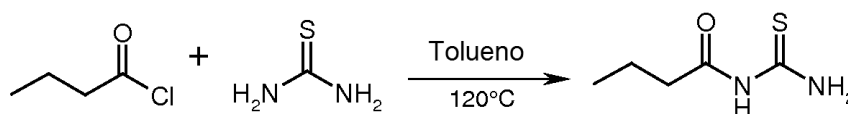


25 Se dispusieron 114 g (1,5 mol) de tiourea en tolueno (800 ml) y se añadieron gota a gota 80 g (0,75 mol) de cloruro de isobutirilo.

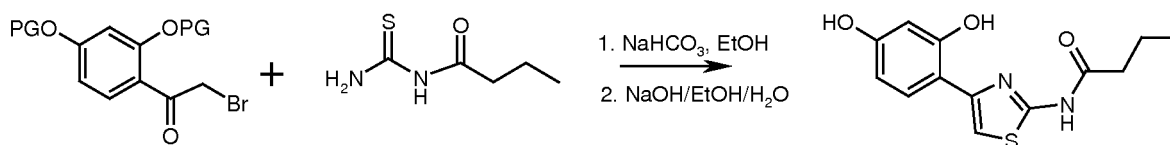
La solución de reacción se hirvió durante 3 horas a reflujo, generándose 2 fases. La fase superior se separó por decantación y se enfrió. Los cristales blancos precipitados se filtraron con succión y se lavaron con tolueno y se secaron a vacío. Rendimiento: 62 g. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 11,03 (sa, 1H), 9,66 (sa, 1H), 9,35 (sa, 1H), 2,72 (m, 1H), 1,03 (2, 6H) ppm;

30 Se hirvieron 89 g (260 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona con 37,5 g (260 mmol) de N-isobutiriltiourea y 32 g (380 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$  en 1000 ml de etanol a reflujo durante 0,5 h. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 41 g (0,93 mol) de  $\text{NaOH}$  en 250 ml de agua. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente se recogió la solución de reacción con 300 ml de agua y se ajustó con  $\text{HCl}$  2 N a  $\text{pH}=3$ . El precipitado generado se separó por filtración y se recristalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 56 g de tiazol. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 12,16 (sa, 1H), 10,88 (sa, 1H), 9,47 (sa, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,32 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 1,14 (d, 6H) ppm.

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



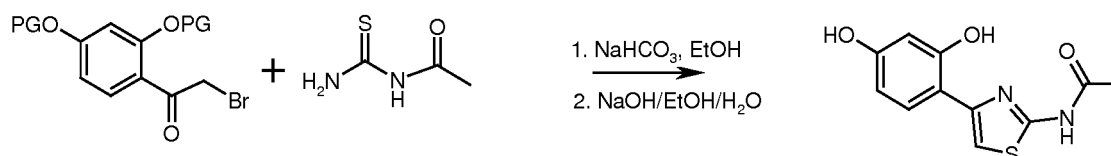
40



5 Se dispusieron 143 g (1,88 mol) de tiourea en tolueno (1000 ml) y se añadieron gota a gota 100 g (0,93 mol) de cloruro de n-butirilo. La solución de reacción se hirvió durante 3 horas a reflujo, generándose 2 fases. La fase superior se separó por decantación y se enfrió. Los cristales ligeramente amarillentos precipitados se filtraron con succión y se lavaron con tolueno y se secaron a vacío. Rendimiento: 88 g. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 11,03 (sa, 1H), 9,65 (sa, 1H), 9,33 (sa, 1H), 2,33 (t, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,86 (t, 3H) ppm; p.f.: 115-188 °C

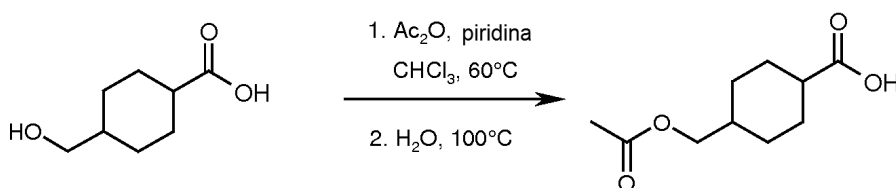
10 Se hirvieron 92 g (265 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxycarboniloxi-acetofenona con 38,75 g (265 mmol) de N-butiriltiourea y 34 g (397 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$  en 900 ml de etanol a reflujo durante 0,5 h. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 37 g (0,93 mol) de  $\text{NaOH}$  en 300 ml de agua. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la solución de reacción se recogió con 300 ml de agua y se neutralizó con  $\text{HCl}$  2 N. El precipitado generado se separó por filtración y se recristalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 67 g de tiazol. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 12,18 (sa, 1H), 10,89 (sa, 1H), 9,48 (sa, 1H), 7,65 (1 arom. H), 7,40 (s, 1H), 6,31 (2 arom. H), 2,43 (t, 2H), 1,64 (m, 2H), 0,91 (t, 3H) ppm. p.f.: 227-229 °C.

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

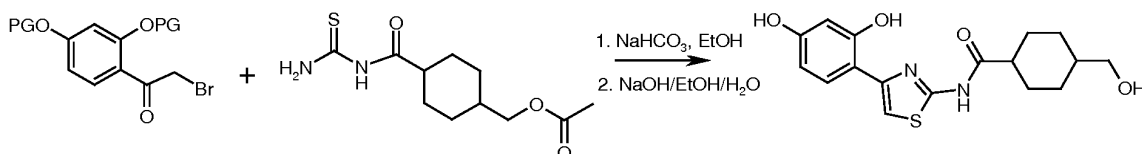
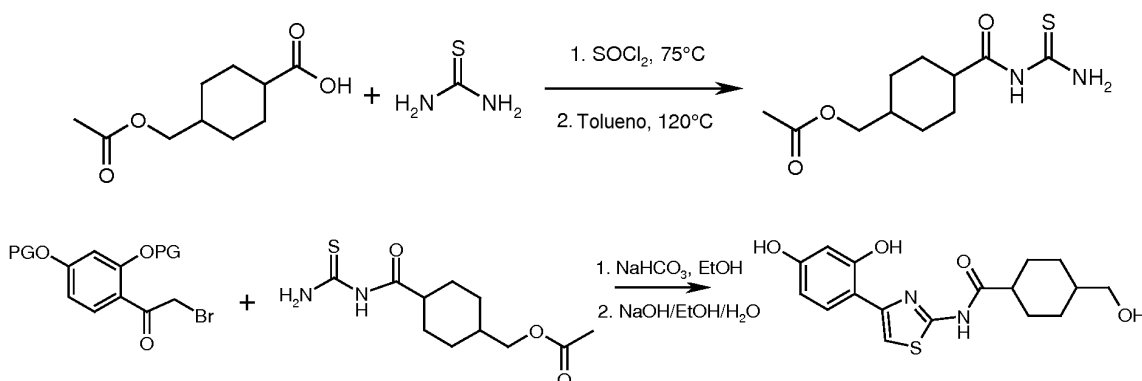


20 Se hirvieron 4,71 g (13,6 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxycarboniloxi-acetofenona con 1,61 g (13,6 mmol) de N-acetiltiourea y 1,72 g (20,4 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$  en 45 ml de etanol durante 0,5 h a reflujo. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 2,0 g (50 mmol) de  $\text{NaOH}$  en 20 ml de agua. Después de 20 min de agitación a 0 °C se recogió la solución de reacción con 30 ml de agua y se neutralizó con  $\text{HCl}$  semiconc. El precipitado generado se separó por filtración y se recristalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 2,73 g de producto. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 12,20 (b, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,28 (m, 2H), 2,15 (s, 3H) ppm; p.f. 264-264 °C.

N-(4-(2,4-Dihidroxiifenil)tiazol-2-il)-4-(Hidroxiometil)ciclohexancarboxamida:

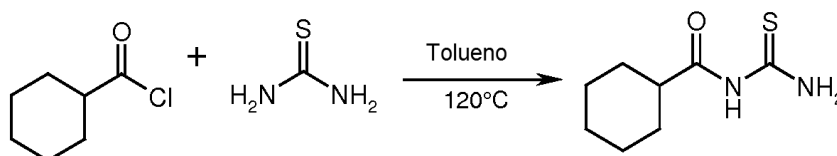


30 Realización análoga a la bibliografía. BANYU Pharmaceutical Co., Ltd., documento EP2072519 A1, 2009 Rendimiento: 96 %, RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 12,03 (sa, 1H), 3,85, 3,82 (2 x d, 2H), 2,50, 2,47 (2 x m, 1H), 2,00 (s, 3H), 0,95-1,90 (m, 9H) ppm;

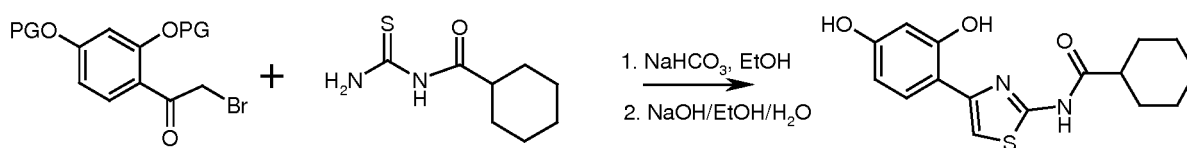


Se calentaron 95 g (0,47 mol) de ácido 4-acetoximetilciclohexanocarboxílico en 350 ml de cloruro de tionilo durante 2 h a reflujo. Después de retirar el cloruro de tionilo en exceso a vacío, el residuo se recogió en 1 l de tolueno y se añadieron 71 g (0,94 mol) de tiourea. La solución de reacción se hirvió durante 3 horas a reflujo y a continuación se filtró en caliente. Después de enfriar las aguas madre, los cristales blancos generados se filtraron con succión, se lavaron con tolueno y se secaron a vacío. Rendimiento: 59 g. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 11,03, 10,97 (2 x s, 1H), 9,64 (sa, 1H), 9,35 (sa, 1H), 3,93, 3,82 (2 x d, 2H), 2,61,2,42 (2 x m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,60 (m, 8H), 1,35, 0,94 (2 x m, 1H) ppm; Se hirvieron 79 g (228 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona con 59 g (228 mmol) de N-(4-acetoximetilciclohexilcarbonil)tiourea y 29 g (340 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$  en 1000 ml de etanol a reflujo durante 0,5 h. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 73 g (1,8 mol) de  $\text{NaOH}$  en 300 ml de agua. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente se recogió la solución de reacción con 300 ml de agua y se ajustó con  $\text{HCl}$  2 N a  $\text{pH}=3$ . El precipitado generado se separó por filtración y se recrystalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 47 g de tiazol. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 12,15, 12,10 (2 x s, 1H), 10,96 (2 x s, 1H), 9,47 (a, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,29 (m, 2H), 4,40 (a, 1H), 3,32, 3,23 (2 x d, 2H), 2,65, 2,44 (2 x m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,50 (m, 5H), 0,94 (m, 1H) ppm. p.f.: 152-160  $^\circ\text{C}$ .

N-(4-(2,4-Dihidroxifenil)tiazol-2-il)-ciclohexancarboxamida:



20



25

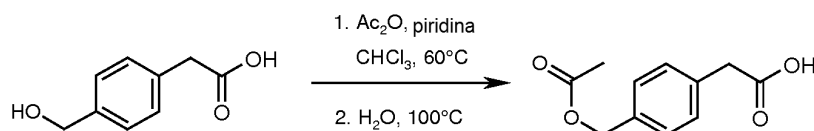
Se dispusieron 52 g (0,68 mol) de tiourea en tolueno (500 ml) y se añadieron gota a gota 50 g (0,34 mol) de cloruro de ciclohexanoilo. La solución de reacción se hirvió durante 3 horas a reflujo, generándose 2 fases. La fase superior se separó por decantación y se enfrió. Los cristales precipitados se filtraron con succión, se lavaron con tolueno y se recrystalizaron en metanol. Rendimiento: 35 g. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 10,98 (sa, 1H), 9,65 (sa, 1H), 9,32 (sa, 1H), 2,49 (t, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,61 (m, 1H), 1,18 (m, 5H) ppm.

30

Se hirvieron 92 g (265 mmol) de 2-bromo-2',4'-bis-metoxicarboniloxi-acetofenona con 49,4 g (265 mmol) de N-ciclohexanoiltiourea y 34 g (397 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$  en 900 ml de etanol a reflujo durante 0,5 h. La solución de reacción se enfrió y se mezcló con 37 g (930 mmol) de  $\text{NaOH}$  en 300 ml de agua. Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la solución de reacción se recogió con 300 ml de agua y se neutralizó con  $\text{HCl}$  2 N. El etanol se retiró ampliamente en el rotavapor. El precipitado generado se separó por filtración y se recrystalizó en etanol/agua. Se obtuvieron 70 g de tiazol. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 12,14 (sa, 1H), 11,00 (sa, 1H), 9,48 (sa, 1H), 7,64 (1 arom. H), 7,39 (s, 1H), 6,30 (2 arom. H), 2,49 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 3H) ppm. p.f.: 262-266  $^\circ\text{C}$ .

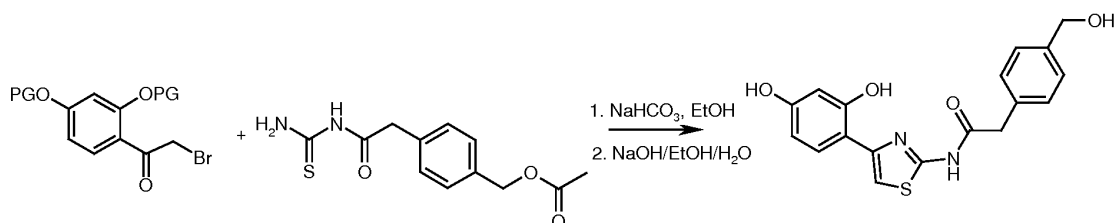
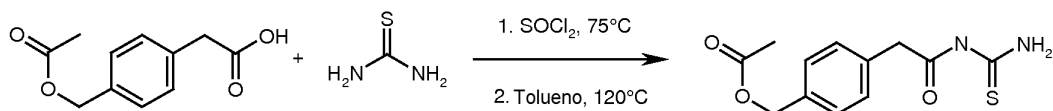
35

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



40

Realización análoga a la bibliografía. BANYU Pharmaceutical Co., Ltd., documento EP2072519 A1, 2009 Rendimiento: 76 %, RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ ): 12,31 (sa, 1H), 7,26 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,05 (s, 3H) ppm;



- 5 Se calentaron 3,7 g (18 mmol) de ácido 4-acetoximetilfenilacético en 40 ml de cloruro de tionilo durante 2 h a reflujo. Después de retirar el cloruro de tionilo en exceso a vacío, el residuo se recogió en 70 ml de tolueno y se añadieron 2,7 g (36 mmol) de tiourea. La solución de reacción se hirvió durante 3 horas a reflujo y a continuación se retiró el disolvente a vacío. La purificación tuvo lugar por medio de cromatografía en columna con ciclohexano/éster acético 1/1 sobre gel de sílice. Rendimiento: 2,7 g. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-D<sub>6</sub>): 11,29 (sa, 1H), 9,55 (sa, 1H), 9,40 (sa, 1H), 7,30 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,05 (s, 3H) ppm;

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

- 20 Los siguientes ejemplos aclararán la presente invención, sin limitarla. Todos los datos de cantidades, proporciones y porcentajes se refieren, siempre que no se indique lo contrario, al peso y la cantidad total o al peso total de las preparaciones.

### Ejemplos de formulación

- 25 Emulsiones O/W

Ejemplos de formulación	1	2
Nombre químico	% en peso	% en peso
Estearato de PEG-40	0,80	1,00
Estearato de glicerilo	2,50	3,00
Benzoato de alquilo C12-15	2,00	2,50
Triglicérido de ácido caprílico/ácido cáprico	2,00	2,50
Alcohol cetilestearílico	3,00	3,00
Ciclometicona	2,00	2,00
Carbonato de dicaprilo	-	2,00
Octildodecanol	1,00	-
Triisostearina	-	0,50
Manteca de Butyrospermum Parkii	2,00	-

ES 2 773 316 T3

(continuación)

<b>Ejemplos de formulación</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Nombre químico</b>	<b>% en peso</b>	<b>% en peso</b>
<b>Miristato de octildodecilo</b>	1,00	-
Dimeticona	1,00	1,00
Glicerol	7,50	5,00
Metilparabeno	0,20	-
Fenoxietanol	0,40	0,50
Propilparabeno	0,10	-
Caprilato de glicerilo	-	0,25
Pentilenglicol	-	0,50
Butilenglicol	1,00	-
Arginato de lauroiletilo	0,10	0,05
Sorbato de potasio	0,10	0,05
Salicilato de sodio	0,01	0,02
Carbómero	0,15	0,10
Poliacrilato de sodio	-	0,20
Goma xantana	0,10	-
Acrilatos/polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30	-	0,10
EDTA trisódico + agua (solución acuosa al 20 %)	-	1,00
Almidón de tapioca	-	1,00
Fosfato de dialmidón	-	1,00
Octenilsuccinato de aluminio y almidón	2,00	-
Copolímero de acrilonitrilo-metacrilonitrilo-metacrilato de metilo + isopentano + hidróxido de magnesio	1,00	-
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-isobutiramida	0,10	0,15
Metoxicinamato de etilhexilo	1,00	2,00
Hidroxibenzolilhexilbenzoato de dietilamino	0,50	1,00
Homosalate (3,3,5-trimetilciclohexilsalicilato)	2,00	2,00
Ácido fenilbenzimidazolsulfónico	1,00	1,00
Dióxido de titanio	-	1,00
Glucósido de glicerilo	3,00	-
Ácido hialurónico de cadena corta	-	0,10
Ácido hialurónico de cadena larga	0,10	-
4-Butil-resorcinol	-	0,10
Extracto de corteza de magnolia	0,10	-
Ácido octadecenodioico	-	0,05
Ácido fólico	0,05	-
Carnitina	-	0,2

ES 2 773 316 T3

(continuación)

<b>Ejemplos de formulación</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Nombre químico</b>	<b>% en peso</b>	<b>% en peso</b>
Creatina	0,10	-
Alfa-glucosil-rutina	-	0,01
Taurina	0,20	-
Extracto de raíz de mora	-	0,05
Metabisulfito de sodio	0,10	-
<b>Siringilidenmalonato de dietilhexilo</b>	0,13	0,13
Hidróxido de sodio	c.s.	c.s.
3-Metil-5-fenil-1-pentanol	0,10	-
Cumarina	-	0,05
Etil-linalol	0,01	-
Palmitato de ascorbilo	0,10	-
Perfume	c.s.	c.s.
Agua	hasta 100	hasta 100

<b>Ejemplo de formulación</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Nombre químico</b>	<b>% en peso</b>	<b>% en peso</b>
Estearato-citrato de glicerilo	2,00	1,50
Alcohol behenílico	1,50	1,00
Benzoato de alquilo C12-15	2,00	2,50
Triglicérido de ácido caprílico/ácido cáprico	2,00	2,00
Alcohol cetílico	2,00	2,00
Alcohol cetilestearílico	2,00	-
Ciclopentasiloxano	-	1,00
Ciclometicona	1,00	1,00
Carbonato de dicaprililo	-	2,00
Parafina líquida (aceite mineral)	1,00	-
Octildodecanol	-	2,00
Palmitato de isopropilo	1,50	-
Dimeticona	0,50	1,00
Glicerol	3,00	5,00
Metilparabeno	0,20	0,15
Fenoxietanol	0,40	0,60
Propilparabeno	0,10	-
Metilisotiazolinona	-	0,05

ES 2 773 316 T3

(continuación)

<b>Ejemplo de formulación</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Nombre químico</b>	<b>% en peso</b>	<b>% en peso</b>
Piroctona olamina	0,10	-
Benzoato de sodio	0,10	0,10
Caprilato de glicerilo	-	0,50
Etilparabeno	0,10	-
Carbómero	0,20	-
Poliacrilato de sodio	-	0,40
Goma xantana	0,10	-
Acrilatos/polímero cruzado de acrilato de alquilo C10-30	-	0,10
Almidón de tapioca	0,50	-
Nailon-12 (homopolímero de 1,8-diazacicotetradecano-2,7-diona)	1,00	-
Polimetilsilsesquioxano	-	1,00
Octenilsuccinato de aluminio y almidón	-	1,00
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-isobutiramida	0,25	0,15
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-pivalamida	0,10	0,10
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-butiramida	0,01	0,25
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-ciclohexancarboxamida	0,20	0,10
<b>Extracto de raíz de Glycyrrhiza Inflata</b>	0,03	0,05
Dióxido de titanio	-	1,00
Octocrileno	1,00	2,00
Bis-Etilhexiloxifenol metoxifenilo triazina	1,00	1,00
Metoxicinamato de 2-etilhexilo	2,00	2,00
Homosalat (3,3,5-trimetilciclohexilsalicilato)	1,00	1,00
Hidróxido de sodio	c.s.	c.s.
EDTA trisódico	0,15	-
1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-2,3,8,8,-tetrametil-2-naftil)etan-1-ona	0,1	-
Geraniol	-	0,05
Hexilcinamal	0,10	-
Perfume	0,10	0,20
Agua	hasta 100	hasta 100

<b>Ejemplo de formulación</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Nombre químico</b>	<b>% en peso</b>	<b>% en peso</b>
Diesterato de poligliceril-3 metilglucosa	2,00	2,50
Estearato de sorbitano	1,50	3,00
Benzoato de alquilo C12-15	2,50	2,50

ES 2 773 316 T3

(continuación)

<b>Ejemplo de formulación</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Nombre químico</b>	<b>% en peso</b>	<b>% en peso</b>
Triglicérido de ácido caprílico/ácido cáprico	2,50	2,50
Alcohol estearílico	1,00	1,50
Ciclometicona	3,00	1,00
Miristato de isopropilo	-	2,50
Palmitato de isopropilo	2,00	-
Estearato de etilhexilo	-	1,50
Dimeticona	-	1,00
Oleato de decilo	-	1,50
Glicerol	5,00	7,50
Manteca de Butyrospermum Parkii	2,00	-
Escualano	0,50	-
Benzoato de sodio	0,10	0,10
Metilparabeno	0,20	0,20
Fenoxietanol	0,40	0,40
Propilparabeno	0,10	-
Cloruro de benzetonio	-	0,10
Caprililglicol	-	0,20
Etilhexilglicerol	-	0,20
Pentilenglicol	-	0,10
Carbómero	0,15	0,10
Copolímero de acriloidimetiltaurato de amonio/VP	-	0,20
Carragenanos	0,10	-
EDTA trisódico	-	1,00
Almidón de tapioca	-	1,00
Fosfato de dialmidón	-	1,00
Copolímero de acrilonitrilo-metacrilonitrilo-metacrilato de metilo + isopentano + hidróxido de magnesio	1,00	-
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-isobutiramida	0,01	0,25
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-pivalamida	0,20	0,10
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-butiramida	0,25	0,15
N-(4-(2,4-dihidroxifenil)tiazol-2-il)-ciclohexancarboxamida	0,10	0,10
Benzoato de hidroxibenzoilhexilo	1,00	2,00
Metoxicinamato de etilhexilo	1,00	1,00
Butilmetoxidibenzoilmetano	2,00	2,00
Octocileno	1,00	1,00
Dióxido de titanio	-	0,50



ES 2 773 316 T3

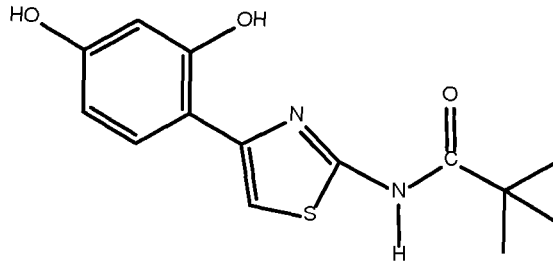
(continuación)

<b>Ejemplo de formulación</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Nombre químico</b>	<b>% en peso</b>	<b>% en peso</b>
Hidróxido de sodio	c.s.	c.s.
Ubiquinona	0,10	-
Metabisulfito de sodio	-	0,15
BHT ( <i>terc</i> -butilhidroxitolueno)	0,10	-
Acetato de linalilo	0,05	-
Salicilato de hexilo	-	0,05
Salicilato de bencilo	0,10	-
Perfume	c.s.	c.s.
Agua	hasta 100	hasta 100

REIVINDICACIONES

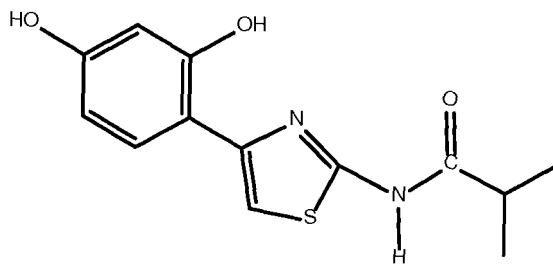
1. Uso cosmético de alquilamidotiazoles en preparaciones cosméticas para la profilaxis y el tratamiento de piel seca en la piel humana, **caracterizado por que** el o los alquilamidotiazoles presentan la siguiente estructura:

5



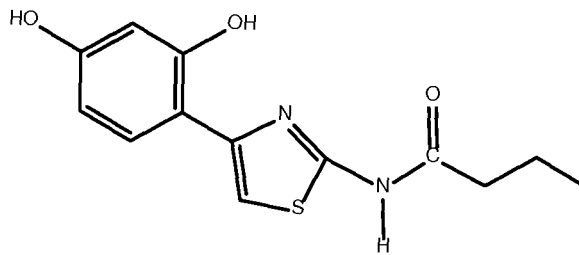
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)pivalamidas

10



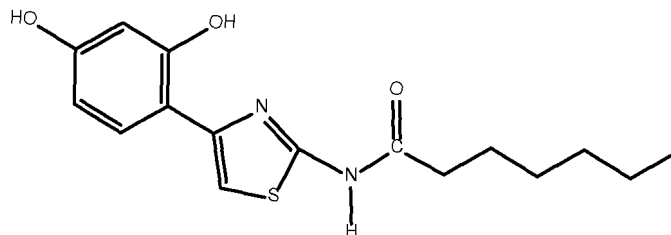
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)isobutiramidas

15



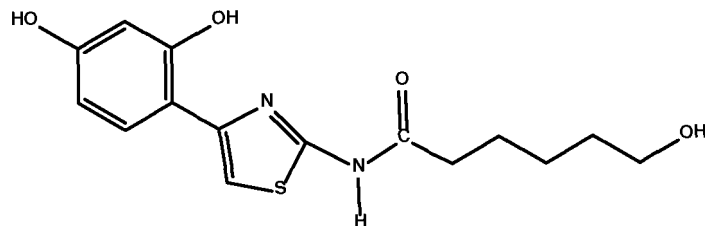
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)butiramidas

20

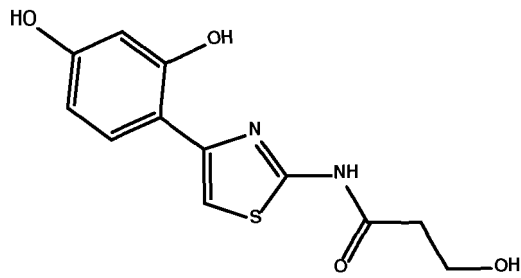


N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)heptanamidas

25

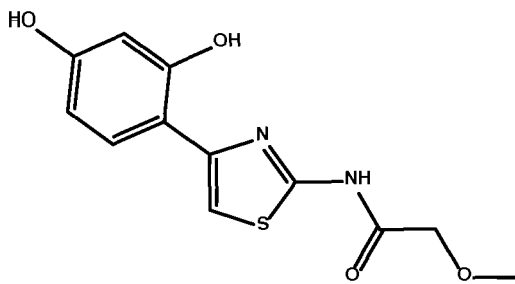


N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)-6-hidroxihexanamidas



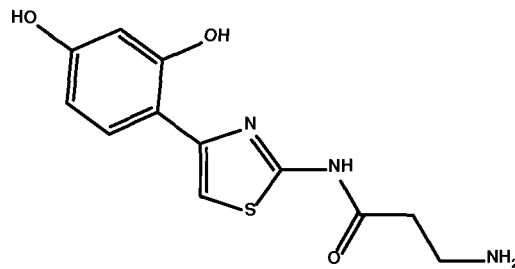
N-(4-(2,4-dihydroxifenil)tiazol-2-il)-3-hidroxiopropanamidas

5



N-(4-(2,4-dihydroxifenil)tiazol-2-il)-2-metoxiacetamidas

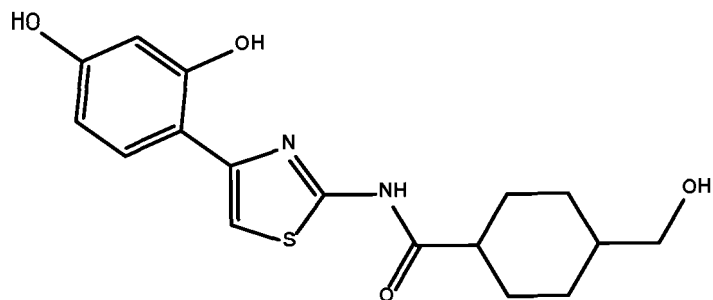
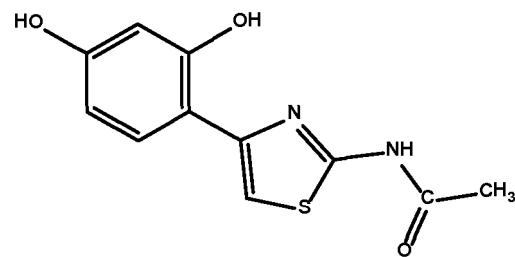
10



3-amino-N-(4-(2,4-dihydroxifenil)tiazol-2-il)propanamidas

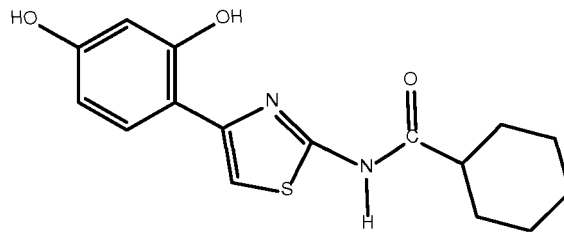
15

N-(4-(2,4-dihydroxifenil)tiazol-2-il)acetamidas

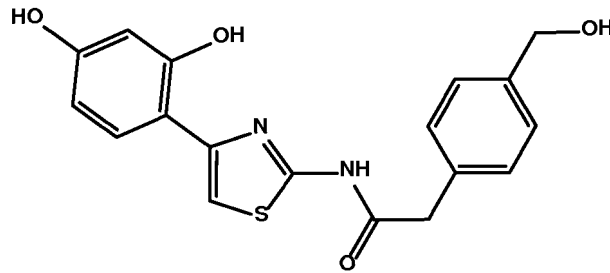


N-(4-(2,4-dihydroxifenil)tiazol-2-il)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamidas

20



N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)ciclohexanocarboxamidas y



5

N-(4-(2,4-dihydroxifenil)thiazol-2-il)-2-(4-hidroxi metil)fenil)acetamidas.

10 2. Uso según la reivindicación 1, **caracterizado por que** el o los alquilamidotiazoles se encuentran como base libre o como sal: por ejemplo como fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, carbonato, ascorbato, acetato o fosfato.

15 3. Uso según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** el contenido de alquilamidotiazoles en las preparaciones cosméticas se selecciona del intervalo del 0,000001 al 10,0 % en peso, en particular del 0,0001 al 3,0 % en peso y muy especialmente del 0,001 al 1 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la composición.

4. Alquilamidotiazoles según una de las reivindicaciones anteriores para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento médicos de piel sensible, picor así como de manifestaciones inflamatorias en la piel humana.

Fig. 1

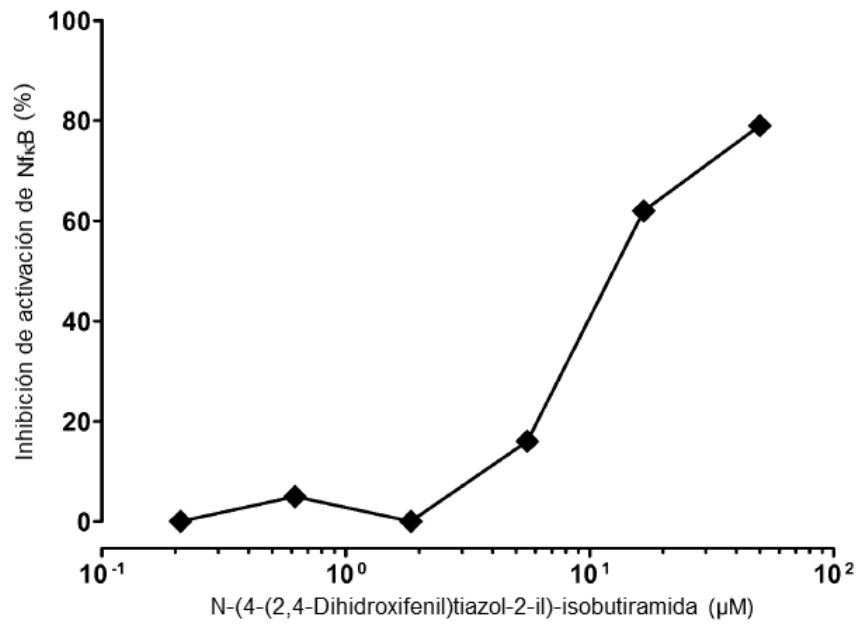


Fig. 2

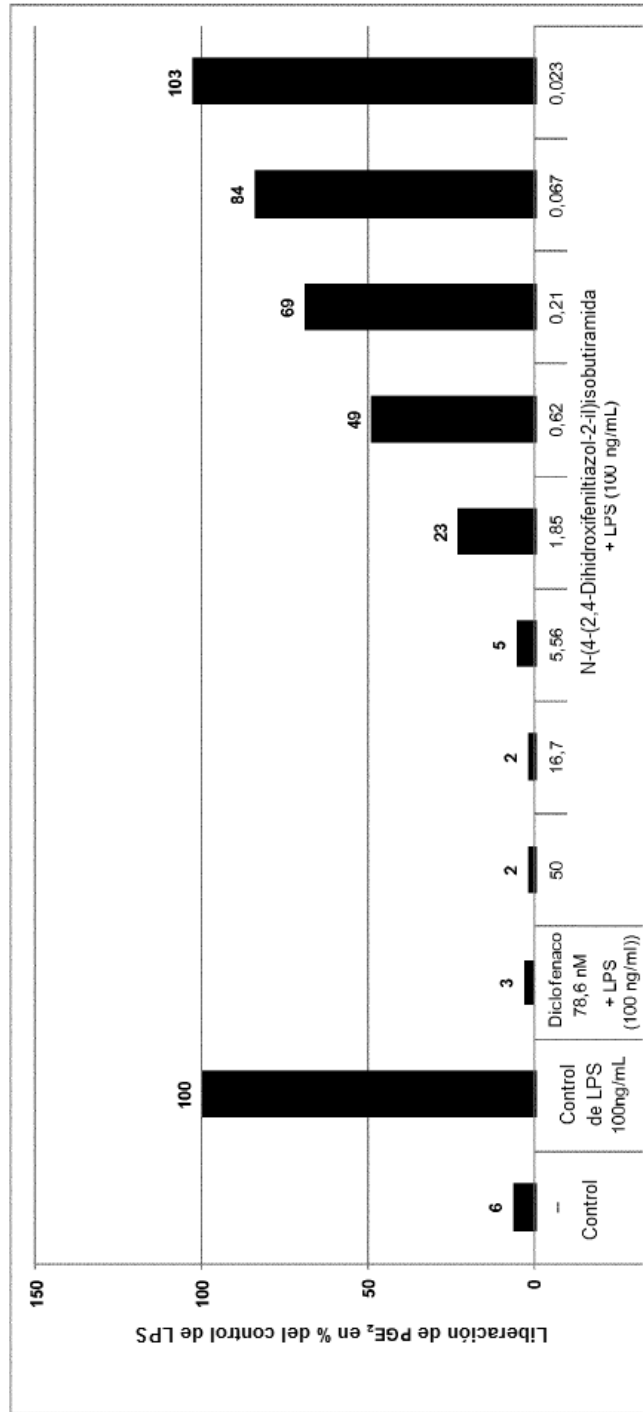


Fig. 3

