

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 860**

51 Int. Cl.:

C07C 69/92 (2006.01)

A61K 8/37 (2006.01)

A61Q 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2015 PCT/FR2015/051115**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.10.2015 WO15162392**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2015 E 15725794 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3134382**

54 Título: **Nuevos derivados de benzoato de bencilo**

30 Prioridad:

25.04.2014 FR 1453738

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

08.09.2020

73 Titular/es:

**ROBERTET S.A. (100.0%)
37, Avenue Sidi Brahim
06130 Grasse, FR**

72 Inventor/es:

**PEGARD, ANTHONY;
CASAZZA, ANDRÉ y
KERVERDO, RAYMOND**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 781 860 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

Nuevos derivados de benzoato de bencilo

5 La presente invención tiene por objeto nuevos derivados de benzoato de bencilo y la utilización de estos derivados para aplicaciones cosméticas, en particular como desodorante.

La transpiración es un fenómeno natural y necesario que contribuye a regular la temperatura del cuerpo.

10 En las fases de transpiración, las glándulas sudoríparas segregan el sudor que contiene esencialmente agua, pero también minerales y lactato.

En el ser humano, se distinguen dos tipos de glándulas sudoríparas que difieren por sus funciones y por la composición del sudor que segregan:

- 15
- las glándulas sudoríparas "ecrinas"; y
 - las glándulas sudoríparas "apocrinas".

20 Las glándulas sudoríparas ecrinas son de lejos las más numerosas y se localizan en casi todo el cuerpo, pero sobre todo en la palma de las manos, en la planta de los pies y en la frente. Cada una de ellas es una glándula simple, tubulosa y en espiral, cuyo extremo, el glomérulo, se sitúa en el grosor de la dermis o en el tejido subcutáneo.

25 El sudor segregado por las glándulas sudoríparas ecrinas está compuesto al 99% por agua y por electrolitos, en particular por cloruro de sodio, y por aproximadamente 1% de compuestos orgánicos, en particular por ácido láctico. Aunque el sudor segregado por las glándulas sudoríparas ecrinas no posee en sí olor, puede, en algunas condiciones de maceración, ser el origen de infecciones bacterianas o de irritaciones.

30 Las glándulas sudoríparas apocrinas se sitúan en particular bajo las axilas. Son más grandes que las glándulas ecrinas y su conducto excretor desemboca en un folículo piloso.

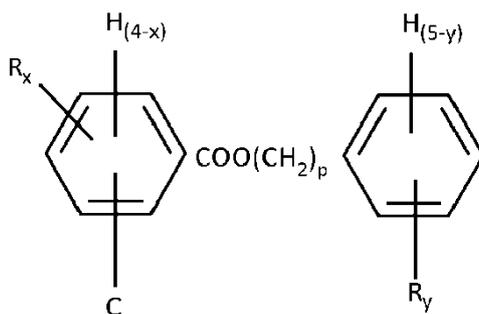
35 Además de los componentes de base idénticos a los del sudor segregado por las glándulas ecrinas, el sudor segregado por las glándulas apocrinas contiene también unas moléculas orgánicas (lípidos y proteínas) de las cuales las feromonas que, una vez transformadas por bacterias cutáneas, son el origen de los olores denominados "de transpiración".

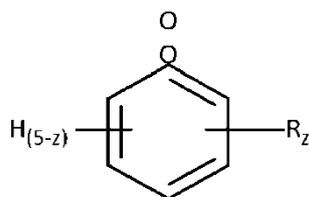
Para prevenir la aparición de estos malos olores, se utilizan en particular unas composiciones desodorantes designadas más habitualmente por "desodorantes". Los desodorantes pueden actuar de diversas maneras:

- 40
- enmascarando los malos olores, por ejemplo gracias a ingredientes perfumados;
 - absorbiendo el sudor y limitando la difusión de las moléculas "malolientes" por ejemplo gracias al talco;
 - actuando directamente sobre las bacterias que, metabolizando unos constituyentes del sudor apocrino,
- 45 liberan el olor atribuido a la transpiración.

Para la preparación de composiciones desodorantes eficaces, es útil por lo tanto identificar unos compuestos que actúen directamente sobre las bacterias responsables de los olores denominados de "transpiración".

50 La solicitud de patente internacional WO 91/07165 describe la utilización de derivados bencil-benzoatos de fórmula general





como activos antibacterianos que permiten luchar contra los malos olores.

5 Esta solicitud de patente describe en particular el bencil 4-benzoiloxibenzoato y su utilización para la preparación de composiciones desodorantes.

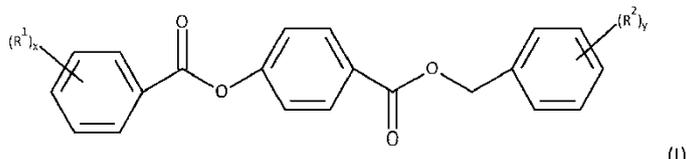
10 En *Synthesis and Properties of Flexible Poly(ether ketone) Backbones, Grafted with Stiff Monodisperse Sides Chaines*, *Macromolecules*, 1998, 31, 6559-6565, los autores describen una vía de síntesis que permite preparar el bencil-4-(benzoiloxi-1,4-benzoiloxi)benzoato. Sin embargo, no se atribuye ninguna propiedad particular a este compuesto.

15 Estos últimos años, además de la eficacia "intrínseca" de las composiciones desodorantes, se ha subrayado también su durabilidad, es decir la duración durante la cual el activo desodorante es susceptible de prevenir eficazmente la aparición de malos olores.

20 En el marco del desarrollo de nuevas composiciones desodorantes, es útil por lo tanto identificar unos compuestos que permitan luchar eficazmente contra la aparición de los malos olores durante un tiempo prolongado en comparación con los activos ya existentes.

Ahora bien, se han encontrado ahora nuevos derivados bencil benzoatos que, de manera completamente sorprendente, poseen no sólo una eficacia "intrínseca" equivalente a las de los activos desodorantes existentes, sino también una duración de acción mejorada en comparación con estos mismos activos.

25 La presente invención tiene por lo tanto por objeto un compuesto de fórmula general (I)



en la que:

- 30
- x es un número entero igual a 1, 2, 3, 4, o 5;
 - y es un número entero igual a 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
- 35
- cada sustituyente R^1 se selecciona independientemente de los otros como un grupo fenoxi, eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente unos de los otros como un grupo hidroxí, alquilo de C_1-C_6 , hidroxialquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 o alquilcarboniloxi de C_1-C_6 ; y
- 40
- cada sustituyente R^2 se selecciona independientemente de los otros como un grupo fenoxi, fenilalcoxi de C_1-C_6 o fenilalquil C_1-C_6 -carboniloxi, pudiendo cada uno de estos grupos estar eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente unos de los otros como un grupo hidroxí, alquilo de C_1-C_6 , hidroxialquilo de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 o alquilcarboniloxi de C_1-C_6 ;

45 con la excepción del bencil-4-(benzoiloxi-1,4-benzoiloxi)benzoato.

Los compuestos según la presente invención poseen unas propiedades desodorantes comparables a las de los activos existentes y presentan además una eficacia duradera y prolongada.

50 En el marco de la presente invención:

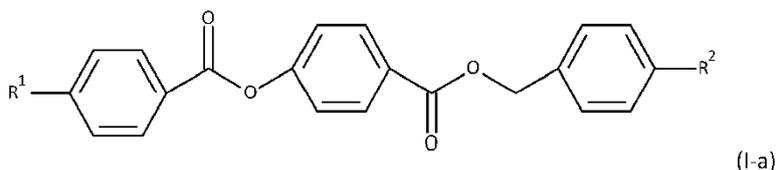
- se entiende por "alquilo de C_1-C_6 " una cadena hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, y que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, en particular el grupo metilo o etilo;
- 55
- se entiende por "alcoxi de C_1-C_6 " un grupo -O-(alquilo de C_x-C_y), en particular el grupo metoxi o etoxi;

- se entiende por "fenil C₁-C_y-alcoxi" un grupo -O-(alquilo de C_x-C_y)Ph, en particular el grupo fenilmetoxi o feniletoxi;
- 5 - se entiende por "fenil C_x-C_y-alquilcarboniloxi" un grupo -O-(C=O)-(alquilo de C_x-C_y)Ph, en particular el grupo benzoiloxi;
- el término "alquilo" tal como se ha definido anteriormente conserva la misma definición cuando integra el nombre de un grupo tal como, por ejemplo, hidroxialquilo o alquilcarboniloxi;
- 10 - se entiende por "desodorante" cualquier producto o composición cosmética destinado a prevenir, enmascarar, eliminar o reducir los malos olores corporales actuando en particular sobre las bacterias que, al metabolizar unos constituyentes del sudor apocrino, liberan el olor que se atribuye a la transpiración;
- 15 - se entiende por "tratamiento desodorante" cualquier tratamiento cosmético que comprende la aplicación de uno o varios principios activos desodorantes con vistas a prevenir, enmascarar, eliminar o reducir la aparición de malos olores corporales.

Preferentemente, la presente invención tiene por objeto un compuesto de fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente en el que se seleccionan las características siguientes solas o en combinación:

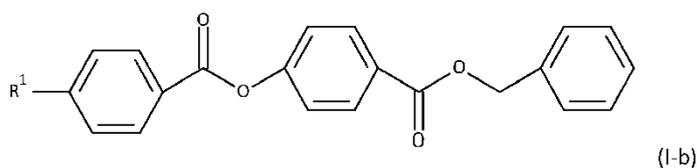
- x es un número entero igual a 1, 2 o 3; más preferentemente, x es igual a 1 o 2; de manera totalmente preferida, x es igual a 1;
- 25 - y es un número entero igual a 0, 1 o 2; más preferentemente, y es igual a 0 o 1; de manera totalmente preferida, y es igual a 0;
- cada sustituyente R¹ se selecciona independientemente de los otros como un grupo fenoxi eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente unos de los otros como un grupo hidroxil, alquilo de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ o alquilcarboniloxi de C₁-C₆; más preferentemente, cada sustituyente R¹ se selecciona independientemente de los otros como un grupo fenoxi o benzoiloxi, pudiendo cada uno de estos grupos estar eventualmente sustituido por uno o varios grupos hidroxil; de manera muy preferida, cada sustituyente R¹ se selecciona independiente de los otros como un grupo fenoxi eventualmente sustituido por uno o varios grupos hidroxil;
- 30 - cada sustituyente R² se selecciona independientemente de los otros como un grupo fenoxi o benzoiloxi, pudiendo eventualmente cada uno de estos grupos estar sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente unos de los otros como un grupo hidroxil, alquilo de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ o alquilcarboniloxi de C₁-C₆; más preferentemente, cada sustituyente R² se selecciona independientemente de los otros como un grupo fenoxi o benzoiloxi, pudiendo cada uno de estos grupos eventualmente estar sustituido por uno o varios grupos hidroxil; de manera muy preferida, cada sustituyente R² se selecciona independientemente de los otros como un grupo fenoxi eventualmente sustituido por uno o varios grupos hidroxil.

45 De manera preferida, la presente invención tiene por objeto un compuesto de fórmula general (I-a)



50 en la que R¹ y R² son tales como se han definido anteriormente.

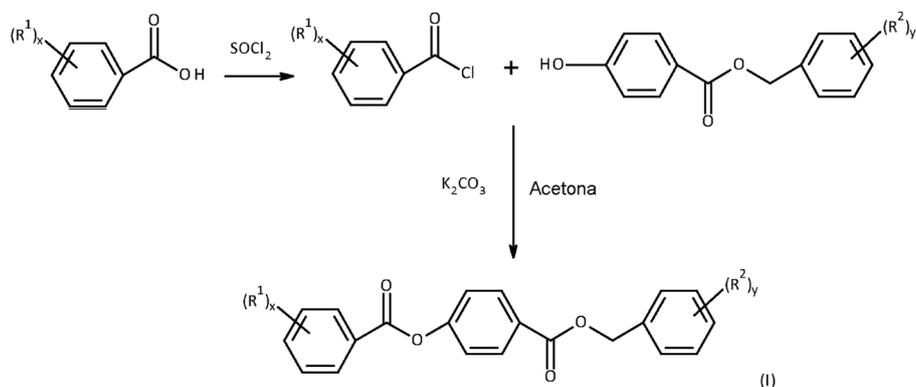
De manera preferida, la presente invención tiene asimismo por objeto un compuesto de fórmula general (I-b)



55 en la que R¹ es tal como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido y utilizado habitualmente por el experto en la materia.

5 A título de ejemplo, los compuestos de fórmula (I) según la presente invención pueden ser preparados según el esquema de reacción siguiente:



10 Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención pueden ser utilizados por lo tanto en cosmética para el tratamiento desodorante.

La presente invención tiene asimismo por objeto por lo tanto la utilización cosmética de uno o varios compuestos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente como desodorante.

15 La presente invención tiene asimismo por objeto una composición cosmética que comprende (a título de principio activo) uno o varios compuestos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, así como su utilización como desodorante.

20 Las composiciones cosméticas según la presente invención pueden ser formuladas bajo cualquier forma galénica apropiada para su administración. Las composiciones según la presente invención pueden así ser formuladas en forma de polvos, crema, gel, loción, leche, emulsión aceite en agua o agua en aceite, perfume, solución, ungüento, pulverizador, aceite corporal, loción para después del afeitado, jabón o barra.

25 Las composiciones cosméticas según la presente invención contienen uno o varios compuestos de fórmula (I) según la presente invención, en unos contenidos que van del 0,005% al 25% en peso total de la composición, preferentemente del 0,01% al 15% en peso total de la composición, más preferentemente del 0,05% al 5% en peso total de la composición.

30 Para la preparación de estas composiciones cosméticas, se mezcla uno o varios compuestos de fórmula (I) según la presente invención con los excipientes utilizados habitualmente en el campo cosmético.

35 Las composiciones cosméticas según la presente invención pueden adoptar la forma de un perfume que comprende uno o varios compuestos de fórmula (I) según la presente invención. El perfume así preparado puede ser incorporado a su vez en otra composición cosmética.

Las composiciones cosméticas según la presente invención pueden adoptar la forma de una crema en la que uno o varios compuestos de fórmula (I) según la presente invención son asociados a los excipientes utilizados habitualmente en cosmología.

40 Las composiciones cosméticas según la presente invención pueden adoptar la forma de geles en los excipientes apropiados tales como los ésteres de celulosa o de otros agentes gelificantes, tales como Carbopol, Sepinov (poliacrilato), goma guar.

45 Las composiciones cosméticas según la presente invención también pueden adoptar la forma de una loción o de una solución en las que uno o varios compuestos de fórmula (I) según la presente invención están en forma encapsulada.

50 Las microesferas según la invención pueden estar, por ejemplo, constituidas por cuerpos grasos, por agar y por agua. Uno o varios compuestos de fórmula (I) según la presente invención pueden ser incorporados en unos vectores de tipo liposomas, glicoesferas, ciclodextrinas, en quilomicrones, macro-, micro-, nano-partículas, así como macro-, micro- y nanocápsulas y también ser absorbidos sobre unos polímeros orgánicos en polvo, los talcos, bentonitas y otros soportes minerales.

Estas emulsiones gozan de una buena estabilidad y pueden ser conservadas durante el tiempo necesario para la utilización a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C sin que haya sedimentación de los constituyentes o separación de las fases.

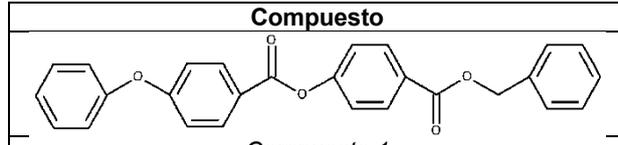
Las composiciones cosméticas según la presente invención también pueden contener unos aditivos o unos adyuvantes habituales en cosmetología, como por ejemplo unos agentes antimicrobianos o unos perfumes, pero también unos lípidos de extracción o de síntesis, unos polímeros gelificantes y viscosantes, unos tensioactivos y unos emulsionantes, unos principios activos hidro- o liposolubles, unos extractos de plantas, unos extractos tisulares, unos extractos marinos, unos activos de síntesis.

Las composiciones cosméticas según la presente invención pueden comprender también otros principios activos complementarios seleccionados por su acción. Cuando las composiciones según la presente invención contienen unos principios activos complementarios, éstos están presentes generalmente en la composición en una concentración suficientemente elevada para que puedan ejercer su actividad.

Las composiciones cosméticas según la presente invención se utilizan preferentemente diariamente y se aplican una o varias veces al día.

La presente invención se ilustra de manera no limitativa mediante los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: Compuestos según la invención

| Compuesto | P.f. (°C) |
|--|-----------|
|  <p style="text-align: center;">Compuesto 1</p> | 112-120 |

Ejemplo 2: Preparación del bencil[4-(4-fenoxi)benzoiloxi]benzoato (compuesto 1)

2.1 - Preparación del cloruro de 4-fenoxibenzoilo

Se ponen en suspensión 10,7 g (50 mmol) de ácido 4-fenoxibenzoico (CAS # 2215-77-2; Aldrich 246182) en 75 ml de cloruro de tionilo (CAS # 7719-09-7).

Bajo agitación magnética, se calientan progresivamente. La solubilización total se obtiene cuando se alcanza la temperatura de 60°C. El conjunto se mantiene bajo un ligero reflujo durante 45 minutos, y después, se evapora hasta sequedad con el Rotovapor.

El aceite amarillo obtenido es el cloruro de 4-fenoxibenzoilo.

2.2 - Preparación del bencil[4-(4-fenoxi)benzoiloxi]benzoato

En un matraz de 250 ml, se colocan 11,4 g (50 mmol) de 4-hidroxibenzoato de bencilo (CAS # 94-18-8; Aldrich 300709), 55 ml de acetona (CAS # 67-64-1) y 6,9 g (50 mmol) de carbonato de potasio anhidro (CAS # 584-08-7).

El conjunto se pone bajo agitación magnética y se añade rápidamente la totalidad del cloruro de 4-fenoxibenzoilo obtenido en la etapa 2.1 previamente puesto en solución en 100 ml de acetona.

Al cabo de 2h15, la agitación resulta imposible por la formación de un bloque de color blanco.

El bloque es finamente dividido y después diluido por 100 ml suplementarios de acetona. La mezcla se vierte en un exceso de agua. La solución se acidifica mediante el ácido clorhídrico concentrado (CAS # 7647-01-0) y se extrae mediante 2 x 200 ml de diclorometano.

Las fases orgánicas reunidas son evaporadas hasta sequedad para dar 26 g de un sólido blanco.

Una filtración sobre 30 partes de sílice (Kieselgel 60A, 70-230 mesh, Fluka) seguida de una elución con diclorometano y después reunión de las fracciones puras (1) y concentración hasta el principio de cristalización, dilución con pentano, escurrido y lavado con pentano, proporciona 15,85 g de cristales blancos (rendimiento 74,8%).

Ejemplo 3 - Actividad desodorante y durabilidad

Protocolo

El ensayo se realiza *in vitro*

5 El compuesto 1 y el bencil-4-benzoiloxibenzoato (compuesto de referencia descrito en la solicitud de patente internacional WO 91/07165) son diluidos ambos al 10% en bencilbenzoato, e incorporados en un medio de cultivo específico en el momento de la distribución en frascos de 50 ml.

10 ➤ La composición de los frascos se caracteriza de la siguiente manera: Frasco nº 1

- Brain Heart Infusion (medio) + 0.5% Tween 40
- Compuesto 1 o bencil-4-benzoiloxibenzoato - 0.25%
- Enzima (Lipozyme® CALB, Novozymes) - 2%
- Bacterias (*Corynebacterium xerosis*) - aproximadamente 106 UFC/ml

➤ Frasco nº 2

- Brain Heart Infusion (medio) + 0.5% Tween 40
- Compuesto 1 o bencil-4-benzoiloxibenzoato - 0.25%
- Bacterias (*Corynebacterium xerosis*) - aproximadamente 106 UFC/ml

➤ Frasco nº 3

- Brain Heart Infusion (medio) + 0.5% Tween 40
- Compuesto 1 o bencil-4-benzoiloxibenzoato - 0.25%
- Enzima (Lipozyme® CALB, Novozymes) - 2%

Los frascos son incubados a continuación bajo agitación a 37°C durante 48 horas.

Después de 24 horas, se efectúa una extracción, y se extienden 100 µl de una dilución al 1/1000 sobre gelosa. Se efectúa un recuento del número de UFC (Unidad Formadora de Colonias).

Resultados

Es la comparación de los ratios entre la cantidad de UFC/ml a un tiempo t para el producto + enzima y el producto solo lo que permite la evaluación de la actividad inhibidora del producto.

Los resultados obtenidos se indican en la tabla siguiente.

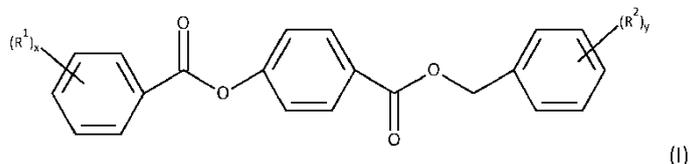
| Nº del frasco/Compuesto | Número de UFC/ml a t+24h | Número de UFC/ml a t+48h |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Frasco 1/Compuesto 1 | 10 ⁷ | 36000 |
| Frasco 1/bencil-4-benzoiloxibenzoato | 2.7x10 ⁶ | 10 ⁸ |
| Frasco 2/Compuesto 1 | 10 ⁸ | 3.2x10 ⁶ |
| Frasco 2/bencil-4-benzoiloxibenzoato | 10 ⁸ | 10 ⁹ |
| Frasco 3/Compuesto 1 | 0 | 0 |
| Frasco 3/bencil-4-benzoiloxibenzoato | 0 | 0 |

Los resultados obtenidos ponen claramente en evidencia:

- una actividad desodorante comparable del compuesto y del bencil-4-benzoiloxibenzoato después de 24 horas,
- una actividad desodorante significativamente superior del compuesto 1 con respecto al bencil-4-benzoiloxibenzoato después de 48 horas.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I)



en la que:

- x es un número entero igual a 1, 2, 3, 4, o 5;
- y es un número entero igual a 0, 1, 2, 3, 4, o 5;
- cada sustituyente R¹ se selecciona independientemente de los otros como un grupo fenoxi eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente unos de los otros como un grupo hidroxil, alquilo de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ o alquilcarboniloxi de C₁-C₆; y
- cada sustituyente R² se selecciona independientemente de los otros como un grupo fenoxi, benzoiloxi, fenil C₁-C₆-alcoxi o fenil C₁-C₆-alquilcarboniloxi, pudiendo cada uno de estos grupos estar eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente unos de los otros como un grupo hidroxil, alquilo de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ o alquilcarboniloxi de C₁-C₆.

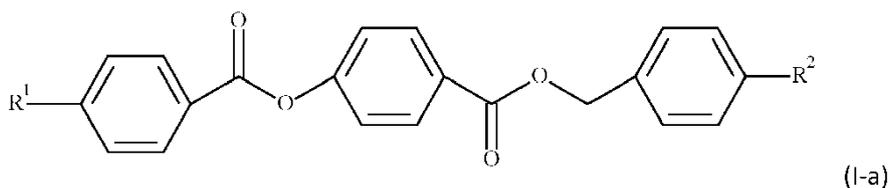
2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que x es igual a 1, 2 o 3.

3. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que y es igual a 0, 1 o 2.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que cada sustituyente R¹ se selecciona independientemente de los otros como un grupo fenoxi eventualmente sustituido por uno o varios grupos hidroxil.

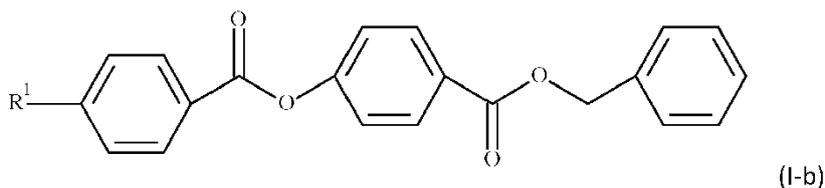
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que cada sustituyente R² se selecciona independientemente de los otros como un grupo fenoxi o benzoiloxi, pudiendo cada uno de estos grupos estar eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente unos de los otros como un grupo hidroxil, alquilo de C₁-C₆, hidroxialquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆ o alquilcarboniloxi de C₁-C₆.

6. Compuesto de fórmula general (I-a)



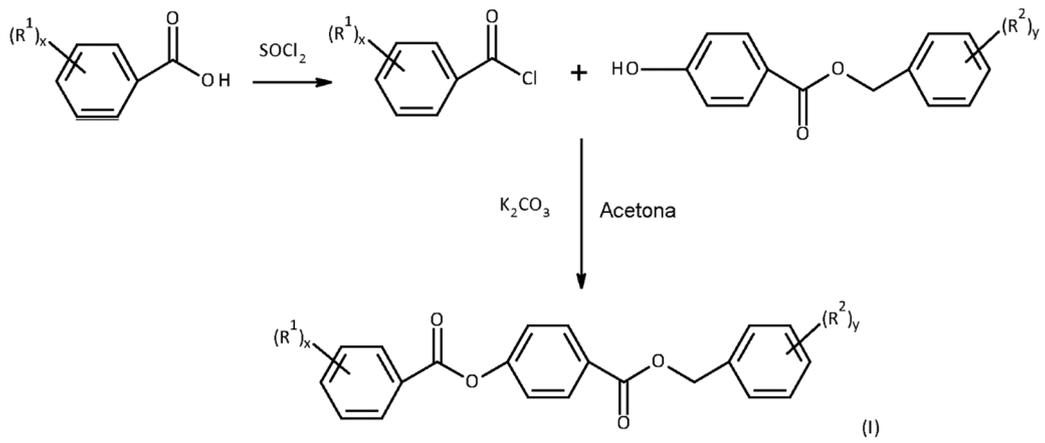
en la que R¹ y R² son tales como se han definido en una de las reivindicaciones anteriores.

7. Compuesto de fórmula general (I-b)



en la que R¹ es tal como se ha definido en una de las reivindicaciones anteriores.

8. Procedimiento de preparación de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 según el esquema de reacción siguiente:



9. Composición cosmética que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

5 10. Utilización de una composición según la reivindicación 9 como desodorante.